

А. В. Сидоров

ОСНОВЫ НЕЙРОБИОЛОГИИ. КЛЕТКИ И КОНТАКТЫ НЕРВНОЙ ТКАНИ

*Допущено
Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия для студентов
второй ступени образования (магистратура)
учреждений высшего образования
по специальности «Биология»*

УДК 591.3(075.8)

ББК 28.63я73

С34

Рецензенты:

кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии
Белорусского государственного медицинского университета
(заведующий кафедрой кандидат медицинских наук,
доцент *Т. М. Студеникина*);
доктор медицинских наук, доцент *А. С. Портянко*;
кандидат медицинских наук, доцент *Т. И. Островская*

Сидоров, А. В.

С34 Основы нейробиологии. Клетки и контакты нервной ткани :
учеб. пособие / А. В. Сидоров. — Минск : БГУ, 2019. — 139 с.
ISBN 978-985-566-763-7.

Приводятся основные сведения по структурной организации нервной ткани, включая морфологию нервных клеток и глии, а также синаптических соединений — электрических и химических. Издание содержит модули для самостоятельной подготовки (тесты, графические и теоретические ситуационные задачи и задания).

Предназначено для магистрантов учреждений высшего образования по специальности «Биология».

УДК 591.3(075.8)

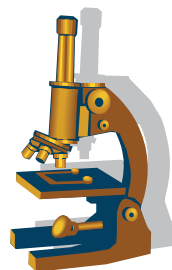
ББК 28.63я73

ISBN 978-985-566-763-7

© Сидоров А. В., 2019

© БГУ, 2019

ПРЕДИСЛОВИЕ



Понимание функциональных свойств мозга требует синтеза различных областей знаний и данных комплекса дисциплин биологической и медико-биологической направленности, таких как нейроанатомия, нейрофизиология, нейростроение, нейроразвитие, нейробиология и т. п. По всей видимости, наука о мозге (англ. *neuroscience*) будет одним из магистральных направлений развития биологии в текущем столетии, интегрируя данные из многих смежных отраслей естествознания¹.

Основой для понимания функций как просто устроенных нервных центров беспозвоночных, так и многомиллиардных скоплений нейронов в составе мозга человека, являются данные по строению нервных клеток и их межклеточных соединений. Клеточная организация нервной ткани и нервной системы в целом установленный уже более 150 лет экспериментальный факт. Однако вопросы, связанные с окончательным упорядочиванием наших представлений о типах и свойствах нервных клеток и их связей, создание своеобразной «периодической системы нейронов» продолжают оставаться актуальными для нейробиологии.

Кроме того, во многих учебных изданиях, используемых для подготовки специалистов-биологов, часто приводятся сведения догматического характера (например, о невозможности нейрогенеза в зрелом мозге, «пустоте» пространства синаптической щели, «полном слиянии мембран контактирующих клеток» при описании строения электрического синапса и т. п.), нуждающиеся если не в исправлении, то как минимум в определенной коррекции в свете последних достижений структурной биологии, общей и сравнительной нейрофизиологии. В совокупности с желанием создать максимально точное представление у студентов об основных типах нервных клеток и синапсов, не только

¹ Настоящее учебное пособие подготовлено в рамках выполнения этапа ГПНИ «Конвергенция-2020» (задание 3.10.2).

с учетом их строения, но и с позиций их функциональных особенностей, это и послужило отправной точкой для работы над учебным пособием.

Настоящее издание основано на материалах лекционных курсов «Нейробиология», «Анатомия человека», «Основы биологии развития», «Физиология межклеточной коммуникации», «Современные проблемы биологии», читаемых магистрантам и студентам по специальностям «Биология», «Биохимия» и «Микробиология» на биологическом факультете Белорусского государственного университета. Теоретический блок книги основан на материале классических руководств по нейрофизиологии, анатомии и эмбриологии, а также обзорных и экспериментальных статей, данные о которых приводятся в конце работы. Проверочный и контрольный материал, представленный в завершении каждой главы, разработан автором.

Автор выражает искреннюю благодарность коллективу кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Белорусского государственного университета за возможность обсуждения и дискуссии по многим актуальным вопросам нейрофизиологии, что способствовало более глубокому и предметному изложению материала. Отдельная признательность доценту кафедры генетики БГУ кандидату биологических наук С. В. Глушену за помощь в фотографировании гистологических препаратов нервной ткани, рецензентам за советы и замечания по содержанию учебного пособия, а также сотрудникам управления редакционно-издательской работы БГУ за подготовку издания к печати.

ВВЕДЕНИЕ

Представление о том, что каждая нервная клетка является *обособленным* элементом нервной ткани, достаточно долго завоевывало право на существование. Окончательно эта идея утвердилась лишь в 30-х гг. XX в., т. е. по прошествии почти ста лет после выхода в свет монографии Т. Шванна «Микроскопические исследования» (1839), в которой были изложены основные постулаты клеточной теории.

Одно из положений теории можно сформулировать так: «Каждая клетка *самостоятельна* в своей жизнедеятельности».

Передовая гистологическая техника середины XIX в. предполагала широкое использование в качестве красителей гематоксилина или кармина и была совершенно бесполезна для исследования тонкой структуры нервной ткани. Отсутствие надежного метода окраски, позволившего бы четко различить отдельные клетки мозга, приводило к тому, что первые нейрогистологи при изучении срезов серого вещества могли наблюдать лишь сложную картину переплетающихся волокон. В результате сложилось представление о синцитии в нервной ткани, что и составило основу *теории сети*, выдвинутой Дж. Герлахом (J. Gerlach) в 1871 г. Ее сущность заключалась в том, что отходящие от нервных клеток волокна, ветвясь и соединяясь (точнее, образуя анастомозы), формируют сплошную сеть, собственно и составляющую серое вещество. Однако уже по прошествии нескольких лет теории сети был нанесен весьма чувствительный удар, от которого она, в своем старом выражении, так и не сумела оправиться.

В 1873 г. итальянский гистолог К. Гольджи (C. Golgi) публикует короткую заметку в *Gazzetta Medica Italiana*, в которой сообщает, что ему удалось разглядеть структурные составляющие серого вещества, используя технику пропитки (импрегнации) нервной ткани солями металлов. Работа Гольджи 1875 г. была уже снабжена рисунками отдельных нейронных элементов из состава обонятельной луковицы, визуализа-

ция которых стала возможной благодаря разработанной им гистологической технике. Суть метода Гольджи (окраски по Гольджи) состоит в том, что предварительно выдержанная в бихромате калия нервная ткань пропитывается нитратом серебра (так называемое серебрение по Гольджи). В результате произвольным образом малая часть клеток (около 3 % от их общего числа в пределах среза) окрашивается целиком, т. е. не только тело, но и мельчайшие отростки клетки становятся доступными для наблюдения в оптический микроскоп (рис. 1). Избирательность подобной реакции нервной ткани на действие красителя до сих пор остается загадкой.

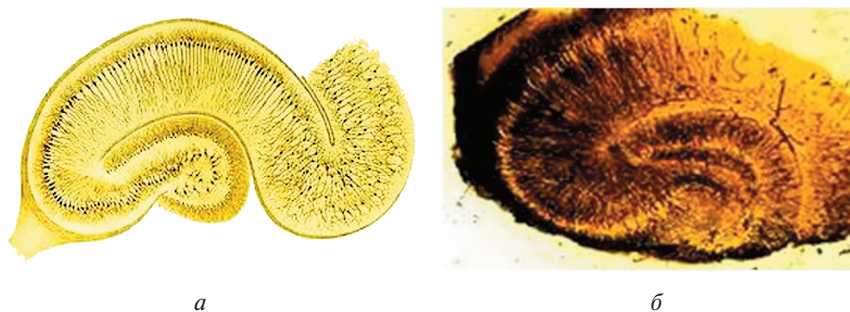
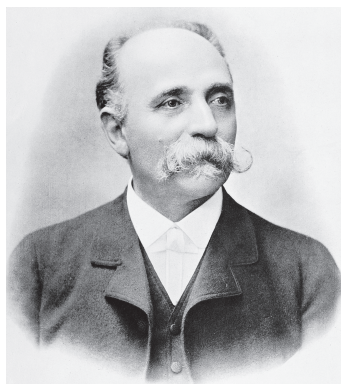


Рис. 1. Нейронная организация гиппокампа: рисунок (а), выполненный К. Гольджи с препарата (б), обработанного по разработанной им методике импрегнации (по Бертивоглио (Bertivoglio), 2019)



Камилло Гольджи
(1844—1926)

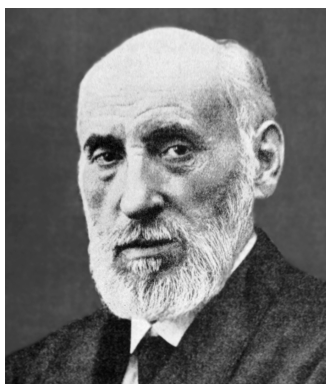
Итальянский гистолог. Изучал медицину в университете Павии. Научную карьеру начал в 1967 г. В первой половине 70-х гг. XIX в., параллельно занимаясь медицинской практикой, разработал методику окраски нервной ткани (окраска Гольджи). С 1876 г. работал в университете г. Павия, занимая посты профессора гистологии, заведующего кафедрой и одновременно лабораторией Института общей патологии, декана медицинского факультета, ректора университета.

Помимо работ по нейроморфологии известность ему принесли исследования субклеточных структур (аппарат Гольджи). Лауреат Нобелевской премии по физиологии или медицине (1906, совместно с С. Рамон-и-Кахалем).

В течение 80-х гг. XIX в. на основании данных работ многих ведущих нейрогистологов был сделан вывод об отсутствии каких-либо анастомозов между нервными клетками. Решающий вклад в становление представлений о «самостоятельности» нервных клеток внесли наблюдения В. Гиса (W. His) за развитием нервной системы из отдельных нейробластов, А. Фореля (A. Forel) — за процессом атрофии нервных клеток при разрушении нервных волокон и особенно С. Рамон-и-Кахаля (S. Ramon y Cajal), широко использовавшего метод Гольджи (в который он внес немало усовершенствований и дополнений, вплоть до собственных методик окраски нервной ткани солями золота) при изучении строения различных отделов центральной и периферической нервной системы в онто- и филогенезе.

Испанский гистолог. Изучал медицину в университете Сарагосы. Служил военным врачом, директором музея Сарагосы. Профессор университета Валенсии (1883), Барселоны (1887), Мадрида (1892). С 1899 г. — директор Национального института гигиены, а с 1922 г. — Лаборатории биологических исследований (ныне Институт Кахаля).

Заложил основу нейронной теории, дал описание ряда нейронов и клеточных типов (интерстициальные клетки Кахаля), строения и развития спинного мозга, мозжечка и коры головного мозга, сетчатки, периферической нервной системы человека и позвоночных. Лауреат Нобелевской премии по физиологии или медицине (1906, совместно с К. Гольджи).



Сантьяго Рамон-и-Кахаль
(1852–1934)

В 1891 г. немецкий гистолог Г. Вальдейер (H. Waldeyer) формулирует основное положение *нейронной теории*, согласно которой нейроны вступают в функциональную связь друг с другом посредством контакта (соприкосновения) клеток без создания какой-либо непрерывности их отростков. При этом нейрон определяется как структурно-функциональная единица нервной системы, состоящая из тела и отростков, посредством которых она связана с другими клетками (современное определение нейрона дополнено понятием о специфическом проявлении возбудимости последнего).

Некоторые сторонники теории сети продолжали упорствовать в своих взглядах вплоть до начала эпохи использования электронных микроскопов. Именно их применение позволило окончательно убедиться

в том, что мембраны контактирующих клеток разделены щелью, непосредственно связанной с интерстициальным пространством между нейронами. Как ни парадоксально, но одним из приверженцев теории сети был К. Гольджи, считавший, что синцитиальная организация создает надежную морфологическую основу для распространения возбуждения в нервной ткани.

В качестве признания вклада К. Гольджи и С. Рамон-и-Кахаль в изучение структуры нервной системы в 1906 г. Нобелевский комитет, впервые в своей истории, принял решение разделить премию по физиологии или медицине между этими двумя учеными.

Совершенно очевидно, что после утверждения нейронной теории основное внимание нейрофизиологов должно было сосредоточиться на участках контакта нейронов друг с другом. В 1897 г. Ч. Шеррингтон (C. Sherrington) для обозначения области специализированного функционального контакта между клетками возбудимых тканей вводит термин «синапс». Ученым при характеристике особенностей рефлекторных дуг были постулированы два важнейших свойства синапса — односторонность проведения возбуждения и сопровождающая его синаптическая задержка, подтвержденные в скором времени экспериментально.

Теперь оставалось выяснить, каким именно образом осуществляется передача сигнала от клетки к клетке через область синапса. Вопрос, по сути, сводился к двум гипотезам: электрической и химической. На предварительной стадии развития химической гипотезы заслуживают внимания две работы. Первая принадлежит Т. Эллиоту (T. Elliott, 1904), высказавшему мысль об аналогичности действия адреналина и эффектов, связанных с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы, а вторая — Г. Дэйлу (H. Dale, 1914), показавшему сходство между ответами на эфиры холина, в частности ацетилхолина, и реакциями парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Красивый и тонкий опыт О. Лёви (O. Loewi) 1921 г., посвященный исследованию нервной регуляции деятельности сердца, превратил предположение о химической природе передачи сигнала в нервно-мышечном соединении в твердо установленный экспериментальный факт. В дальнейшем химическая гипотеза была успешно распространена и на другие типы синапсов, в том числе центральные, и подкреплена рядом морфофункциональных наблюдений (*везикулярная гипотеза* высвобождения нейромедиатора).

Выдающийся нейрофизиолог Дж. Экклс (J. Eccles) полагал, что именно С. Рамон-и-Кахаль, Ч. Шеррингтон и Г. Дэйл создали фундамент современной нейробиологии.

В 1957 г. Э. Фершпан и Д. Поттер (E. Furshpan & D. Potter) описали электрический синапс в нервной системе речного рака. Последующие электронно-микроскопические исследования показали наличие оригинальной структуры (*коннексоны*), обеспечивающей прямой контакт цитоплазмы соединенных таким образом клеток. Широкое распространение щелевых контактов между клетками нервной ткани позволяет по-новому взглянуть на казалось бы полностью отвергнутую к этому времени теорию сети. На 60-е гг. XX в. приходится и открытие смешанных синапсов, а также ультрамикроскопическая детализация строения различных межклеточных соединений.

В последующие десятилетия усилия все возрастающего числа научно-исследовательских лабораторий сосредоточиваются на характеристике молекулярного состава специфических структур нервной ткани и межнейронных контактов. Этому во многом способствовало широкое применение разнообразных методик, направленных как на визуализацию клеток и их органелл (конфокальная и атомно-силовая микроскопия, иммуногистохимия, рентгеноструктурный анализ и т. п.), так и на выяснение их функциональных свойств (электрофизиологические, в том числе микроэлектродные, методы, флуоресцентная, включая дву- и мультифотонную, микроскопия, маркирование при помощи антител, методика резонансной передачи энергии флуоресценции (*fluorescence resonance energy transfer*, FRET) и т. п.).

Амбициозные проекты имеются и в отношении картирования мозга высших позвоночных, включая человека, — *Human Connectome Project*, начатый в 2009 г. и ставивший целью создание карты связей между нервными центрами (в большей степени, нежели картирование индивидуальных нейронов) в здоровом мозге человека, преимущественно методами магнитно-резонансной томографии.

Немаловажно, что отмеченные подходы позволяют изучать *прижизненную динамику* молекулярной организации клеток и синапсов. Понимание того, что взаимодействующие между собой нейроны не составляют застывшую, статическую структуру, является основой для современных представлений о пластических перестройках нейронных функций, лежащих в основе обучения и памяти. Достигнутый прогресс в понимании устройства нервных центров способствует разработке подходов, направленных на коррекцию нарушений функций мозга, например при нейродегенеративных и/или возрастных изменениях. Очевидно, что именно данные нейроморфологии дают основу для исследования физиологии нервных клеток и синапсов, подтверждают выявленные функциональные отличия и особенности участков мозга человека и животных.

I. НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ

Нейрон (от греч. *neuron* — жила, нерв), или **нервная клетка** (*нейроцит*), — это основная структурно-функциональная единица нервной системы. Относится к клеткам отростчатого типа и обладает специфическими проявлениями возбудимости, включая способность генерировать, проводить и передавать электрические сигналы, называемые *нервными импульсами*. При массе ~1,5 кг головной мозг человека состоит из ~86 млрд нейронов, спинной (~40 г) — из ~100 млн нервных клеток, а еще ~500 млн их приходится на долю энтеральных узлов кишечника. Напротив, вся система некоторых кольчатых червей (самцы рода *Dinophilus*) содержит всего 66 нейронов и 2 клетки глии.

Понятие «нейрон» как основной, самостоятельной анатомической и физиологической единицы нервной системы введено в научный обиход немецким анатомом и гистологом Г. Вальдейером (H. Waldeyer, 1836—1921) в 1891 г. при анализе и обобщении наблюдений С. Рамон-и-Кахаля, В. Гиса, А. Келликера, А. Ретциуса и др. Оно стало краеугольным камнем для изложения положений *нейронной теории* организации нервной системы.

Широта выполняемых функций порождает огромное морфологическое разнообразие нервных клеток. Вместе с тем существует ряд черт, особенно внутриклеточной организации, остающихся относительно неизменными в различных типах нейронов.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ТЕЛА НЕРВНЫХ КЛЕТОК

Нейрон состоит из тела и отходящего от него отростка(-ов) (рис. 2). Тело нервной клетки, называемое также *перикарионом*, содержит относительно крупное *ядро* (в отдельных случаях до 20 мкм в диаметре при средних размерах для большинства клеток 4—8 мкм). По сравнению

с ядрами других клеток оно демонстрирует слабое сродство к основным красителям (базофилию), т. е. окрашивается весьма незначительно. Во многом это связано с тем, что ДНК находится в деконденсированном состоянии (мелкодисперстный хроматин) – в ядрах зрелых нейронов хромосомы не выявляются.

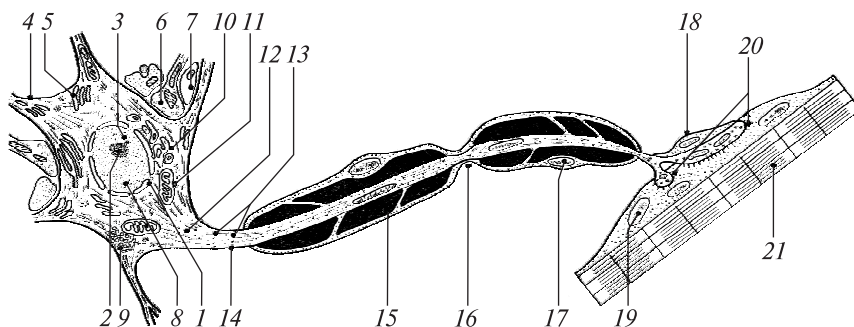


Рис. 2. Обобщенная схема внутриклеточной организации нейрона, на примере нервно-мышечного соединения (по Шаде и Форду, 1976):
 1 – ядро; 2 – ядрышко; 3 – сателлит ядрышка; 4 – дендрит; 5 – вещество Ниссля;
 6 – синаптическое окончание; 7 – ножка астроцита; 8 – деконденсированная ДНК ядра; 9 – липофусцин; 10 – аппарат Гольджи; 11 – митохондрия;
 12 – аксонный холмик; 13 – нейрофибриллы; 14 – аксон; 15 – миелиновая оболочка; 16 – перехват Ранвье; 17 – ядро шванновской клетки;
 18 – немиелинизирующая шванновская клетка; 19 – ядро мышечной клетки;
 20 – нервно-мышечный синапс; 21 – поперечно-полосатое мышечное волокно

В мозге большинства млекопитающих существуют два основных участка, в которых нейрогенез (образование новых нейронов из нейронных стволовых клеток посредством их митотических делений) происходит и у взрослых индивидуумов – субгранулярная зона (subgranular zone, SGZ) зубчатой борозды гиппокампа и субвентрикулярная зона (subventricular zone, SVZ) полосатого тела.

Для многих нервных клеток характерно повышенное, по сравнению с нормальным (2с), содержание ядерной ДНК (кратное увеличение числа наборов хромосом) – *полиплоидия*. Она становится возможной благодаря сохранности способности ядер к делению, происходящему без последующего карио- и/или цитокинеза, приводящего к формированию *моно-* или *полиядерных* клеток соответственно.

Известно, что некоторые нейроны, например вегетативных ганглиев, включают несколько (до 10) ядер. Некоторые крупные нейроны слизистой содержат ДНК в количестве 10 000с, а гигантские, с диаметром тела 100 мкм и выше, нейроны моллюска *Aplysia* – до 250 000с (!)

В случае полиплоидии соматических клеток дополнительные копии ДНК образованы в отношении всех хромосом, что отличает ее от случаев *анеуплоидии*, когда увеличивается количество лишь части хромосом.

Подобная «амплификация» генома дает клеткам, в том числе и нервным, целый комплекс преимуществ (в отличие от анеуплоидов, характеризующихся пониженной жизнеспособностью):

- возможность формирования крупных нейронов. «Обычная» клетка с диплоидным набором способна к двукратному увеличению своих линейных размеров за счет роста. Возрастание размеров клетки на порядок и более, как правило, ассоциируется с развитием полиплоидии. Такие большие по размерам структуры часто формируют внешний слой ткани (органа), обеспечивают иннервацию больших по площади участков (гигантские нейроны моллюсков);

Плоские субперинеуральные клетки глии (subperineurial glia, SPG) нервной системы *Drosophila melanogaster* обеспечивают функционирование гемато-энцефалического барьера (подробнее о глии и выполняемой ею функциях см. главу II) за счет формирования между собой плотных контактов. В ходе онтогенеза значительно возрастает число нейронов, что приводит к увеличению размеров нервных ганглиев, в то время как число окружающих их клеток глии практически не изменяется (деление субперинеуральной глии, сопровождаемое цитокинезом, неизбежно привело бы к нарушению целостности плотных контактов и функционирования гемато-энцефалического барьера). Благодаря полиплоидизации размеры SPG увеличиваются, что позволяет им продолжать «удерживать» внутри нервного ганглия возросшую нейронную массу без потери целостности межклеточных связей.

- отсутствие митоза и клеточного деления дает возможность полиплоидным клеткам быть более активными в метаболическом отношении;

- крупная полиплоидная клетка занимает пространство ткани как гомогенная структура, а не как *совокупность* структур в случае более мелких клеток — полиплоидные клетки оказываются более стабильными, менее изменчивыми по сравнению с «делящимися», вынужденными постоянно пролиферировать, клетками;

- клетки с множественными копиями генов более устойчивы к повреждениям и мутациям;

- в ряде полиплоидных клеток инактивируется апоптоз, что удлиняет время их жизни.

Возрастание размеров клеток (их ядер) в связи с развитием полиплоидии имеет и ряд недостатков. В частности, уменьшается соотношение объема ядра и площади поверхности ядерной мембраны (для шара уве-

личение объема $\sim r^3$, а площади поверхности $\sim r^2$), что замедляет обмен содержимым между ядром и цитоплазмой. Возможно, именно по этой причине ядра многих полиплоидных клеток имеют плоскую, а не сферическую форму (шар имеет наименьшую возможную поверхность при данном объеме — любое отклонение от шаровидной формы приводит к относительному увеличению поверхности).

Ядерный матрикс представлен различными белками (ламинаы А, В, С, белки MAR и др.), образующими многочисленные гранулы (25–30 нм в диаметре) и формирующими фибриллярную внутриядерную трехмерную сеть с ортогональной укладкой молекул. Они обеспечивают поддержание размеров и формы ядра клеток, прикрепление ДНК к ядерному матриксу.

Ламины являются одной из основных мишеней действия каспаз, специфических протеаз, активирующихся при апоптозе и необратимо разрушающих ядерный матрикс в ходе программируемой гибели клеток мозга.

В ядре находится 1–2 *ядрышка*, характеризующихся высокой степенью базофилии (рис. 3). Ядрышки содержат многочисленные белки (до 90 % его массы), а также РНК и ДНК. Крупные ядрышки обнаруживаются у активно синтезирующих белки клеток и являются центрами высокой метаболической активности в ядрах нейронов — размер ядрышка биохимически связан с его синтетической активностью. Размеры ядрышек нейронов весьма вариабельны — от небольших телец до крупных образований, целиком заполняющих ядро. Ядро окружено двухслойной ядерной мембраной (*нуклеолеммой*) толщиной 7–10 нм каждая, содержащей перинуклеарное пространство (15–30 нм). Нуклеолемма пронизана многочисленными порами (диаметром ок. 80 нм), предна-

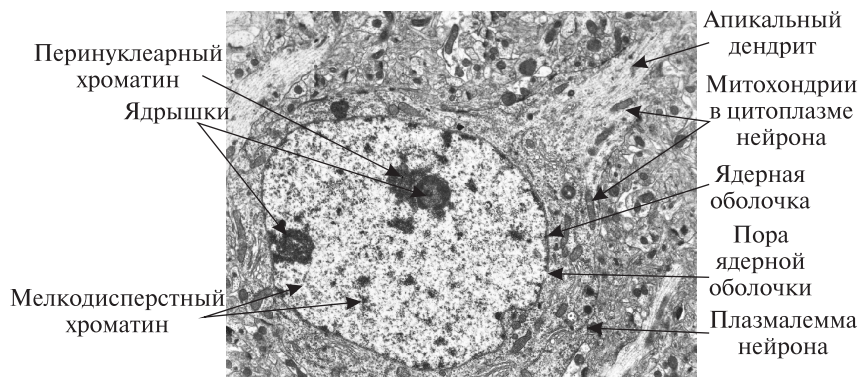


Рис. 3. Структура ядра пирамидальной клетки (по Спацек (Spasek), 2018)

значенными для селективного транспорта веществ между ядром и цитоплазмой. Количество поровых комплексов может изменяться в зависимости от метаболической активности клетки.

В нуклеоплазме некоторых нейронов (кора головного мозга, симпатические узлы) имеется ряд дополнительных, не относящихся к ядрышкам, включений — тельце Кахаля и тельце Барра. *Тельце Кахаля* — аргирофильное образование, диаметром от 0,1 до 1 мкм, округлой формы. Его специфическим маркером является белок коилин. Взаимодействуя с ядрышком, он обеспечивает процессинг малых ядерных и малых ядрышковых РНК, сборку рибонуклеиновых комплексов. *Тельце Барра* — овальная структура, 0,5–2 мкм в диаметре, находящаяся вблизи ядрышка или примыкающая к нему. Это скопление хроматина отвечает за синтез рибонуклеопротеидов, особенно в период раздражения клетки.

Описанные в нейронах в 1903 и 1950 гг. соответственно, тельца Кахаля и Барра не являются уникальными для нервных клеток структурами. В частности, тельце Кахаля отмечено и у растительных клеток. Тельце Барра, известное еще как половой хроматин, представляет собой инaktivированную отцовскую X-хромосому (из двух половых хромосом гомогаметного пола) в соматических клетках особей женского пола.

Цитоплазма нервных клеток (*нейроплазма*) содержит как «классические» внутриклеточные органеллы (митохондрии, рибосомы, аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум, лизосомы, пигментные гранулы и др.), так и выявляемые только в нейронах компоненты (вещество Ниссля, нейрофибриллы, синаптические пузырьки). Она окружена двухслойной оболочкой — *плазматической мембранной* (плазмалеммой), отделяющей внутреннее содержимое нейрона от внешней среды.

Нейрофибриллы представляют склеившиеся между собой (при фиксации материала) два компонента цитоскелета — нейрофиламенты и микротрубочки (см. далее), на которых и осаждается визуализирующее их азотнокислое серебро. С этих позиций нейрофибриллы можно рассматривать как артефакт изготовления препаратов нервных клеток.

Вещество Ниссля (тельце Ниссля или тигроид) представляет собой скопления (пятна) базофильного вещества в цитоплазме нейрона различного размера и плотности (рис. 4, а). Названо в честь открывшего его немецкого гистолога Ф. Ниссля (Franz Nissl, 1860–1919).

Использование гистохимических техник в сочетании с электронно-микроскопическими наблюдениями позволили установить тонкую структуру указанных включений как мест интенсивного белкового синтеза. Оказалось, что тельце Ниссля состоит из уплощенных цистерн

• **умеренно хромофильные** клетки — более интенсивно окрашенные клетки, содержащие хорошо выраженное ядрышко и многочисленные базофильные частицы, — свидетельство их несколько повышенной активности;

• **резко хромофильные** клетки — очень интенсивно окрашенные нейроны, содержащие плотноупакованные темные тельца Ниссля наряду со снижением количества небазофильного вещества. Такие клетки принято считать физиологически неактивными — синтез нуклеиновых кислот и белков превышает потребность в них;

• **умеренно хромофобные** клетки — в них отмечено снижение количества телец Ниссля на фоне увеличения ядерного хроматина, что характерно для состояния усиленной импульсной активности;

• **резко хромофобные** клетки — окрашиваются бледно, базофильные гранулы в цитоплазме и ядре практически отсутствуют, что совпадает со снижением числа комплексов РНК—белок, наблюдаемое при длительном раздражении нейронов.

Различие в интенсивности окраски цитоплазмы нервных клеток позволило получить нейроморфологическое доказательство того, что «не все клетки “нейронного пула” одновременно находятся в состоянии функциональной активности»¹.

Нейрофибриллы образованы преимущественно промежуточными филаментами (нейрофиламентами). Вместе с микротрубочками и микрофиламентами они составляют основу цитоскелета нервной клетки. Представлены не только в теле нейрона, но и в его отростках (рис. 4, б). Белки нейрофиламентов образуют гомо- или гетерополимеры 10 нм в диаметре, они достигают в длину нескольких микрометров.

Промежуточные филаменты различных клеток представлены белками, относимыми к шести различным классам на основе особенностей их структуры и организации кодируемых их генов. Белки 1-го и 2-го класса — *кератины*, представленные среди клеток эпителиев, 3-й класс — *виментин*, распространенный среди клеток мезенхимного типа, *десмин*, *периферин*, *кислый глиальный фибриллярный белок* (в клетках нервной ткани), 4-й — собственно *нейрофиламенты*, 5-й — ядерные *лаminy*, 6-й — *нестин*, экспрессия которого преимущественно характерна для нейрональных стволовых клеток, где он вовлечен в регуляцию роста аксона в ходе нейрогенеза.

Изначально к протеинам нейрофибрилл относили *легкий* (68–70 кДа), *средний* (145–160 кДа) и *тяжелый* (200–220 кДа) белки. Затем в их состав был включен *интернексин* (66 кДа), существующий только в гомополимерной форме, и *периферин* (57 кДа), встречающийся в ней-

¹Цит. по: Шаде Дж., Форд Д. Основы неврологии. М. : Мир, 1976. С. 148.

ронах периферической нервной системы и центральных нейронах, отростки которых покидают пределы ЦНС, способный образовывать гетерополимеры с белками нейрофибрилл.

Пигментные гранулы (включения) имеют отчетливую окраску и поэтому хорошо различимы даже в световой микроскоп. В нейронах выделяют два основных типа таких структур. Первые из них содержат *нейромеланин* (меланин является одним из побочных продуктов биосинтеза катехоламинов), пигмент черного или темно-коричневого цвета, гранулы которого широко представлены в клетках черного вещества (*substantia nigra*), голубого пятна (*locus coeruleus*), нейронах спинномозговых и симпатических узлов. Вторые включают гранулы желто-зеленого, темно-оранжевого и желто-коричневого цветов, содержащие *липофусцин*. Аккумуляция пигментных гранул происходит с возрастом. Липофусциновые гранулы впервые появляются в нейронах спинного и продолговатого мозга человека в 7–8-летнем возрасте. При развитии нейродегенеративных заболеваний, носящих отчетливый возрастной характер, число пигментированных нейронов может снижаться, как в случае болезни Паркинсона, ассоциируемой с гибелью темно-окрашенных, за счет меланиновых включений, дофаминсодержащих клеток черного вещества среднего мозга.

Следует понимать, что распределение внутриклеточных включений между частями нейрона (телом и отростками разных типов) часто носит крайне неравномерный характер.

СТРОЕНИЕ ОТРОСТКОВ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

Отростки нейрона традиционно подразделяют на два типа — *аксоны* и *дендриты*. **Аксон** (от греч. ахон — ось), или *нейрит*, определяют как одиночный, редко ветвящийся отросток нейрона, проводящий нервный импульс *от* тела клетки. **Дендрит** (от греч. dendron — дерево) — короткий ветвящийся отросток нейрона, проводящий нервный импульс к телу клетки.

Несложно видеть, что, согласно приведенным определениям, различия между аксонами и дендритами носят помимо морфологического и функциональный характер. «*Закон динамической поляризации*» нейрона был постулирован еще С. Рамон-и-Кахалем и утверждает, что нейрон получает сигналы, приходящие к дендритам и/или телу клетки, и передает их в виде потенциала действия вдоль аксона в одном направлении — от тела нервной клетки. Однако такое положение дел не является догмой — известно, что и дендриты могут использоваться в качестве путей распространения нервного импульса от тела клетки

и аксоны «принимают» электрические сигналы от других, связанных с ними нейронов. Кроме того, не существует каких-либо морфологических структур, препятствующих или делающих невозможным распространение нервного импульса с периферии аксона к телу нейрона.

Разнообразие морфологических типов нейронов часто с трудом вписывается в крайне узкие рамки представленной классификации его отростков. Нет ничего удивительного в том, что терминология нейрона «обобщенного типа» претерпевает некоторые изменения. В частности, Д. Бодиан (D. Bodian, 1962) дал следующие определения основным частям нейрона позвоночных, основываясь преимущественно на их участии в проведении нервного импульса:

- **дендритная зона** — представлена рецепторной (постсинаптической) мембраной, формирующей выросты (дендриты), на которых сходятся синаптические окончания соседних нейронов, либо дифференцирующиеся в структуры, трансформирующие воздействия внешней среды в электрический импульс (в современных представлениях это участок плазмалеммы, содержащий то или иное число специализированных рецепторов, активация которых при помощи сигнальных молекул приводит к возникновению нервного импульса, как, например, в случае чувствительных нейронов вкусового и обонятельного анализаторов);

- **аксон** — одинокий, нередко ветвящийся и удлинённый вырост цитоплазмы, приспособленный для проведения нервных импульсов от дендритной зоны. Для него характерен постоянный диаметр и наличие оболочки, образованной клетками глии (очевидно, что последний критерий вряд ли можно назвать универсальным, принимая во внимание наличие свободных от клеток глии отростков, например среди межклеточных путей, формируемых нейронами в условиях культуры);

- **перикарион** — тело клетки, представляющее скопление цитоплазмы вокруг ядра и содержащее все необходимые для нормального функционирования клетки органеллы, обеспечивающее рост аксона и дендритов в онтогенезе, а также регенерацию отростков;

- **телодендрии аксона** — разветвленные и различно дифференцированные окончания аксона, характеризующиеся мембранной и цитоплазматической специализацией, связанной с формированием синапса или нейросекреторной активностью.

Результаты комплекса нейроморфологических работ, начиная со второй половины XX в., свидетельствуют о том, что фактически любой участок нервной клетки, если речь идет об «обобщенном типе нейрона», может служить как местом «приема», так и местом «передачи» нервного импульса от (к) соседней клетке (см. также классификацию синаптических контактов, представленную в главе III).

Начальным сегментом аксона является небольшое расширение, примыкающее к перикариону, — *аксонный холмик*. Участки образующей его мембраны чрезвычайно насыщены потенциал-чувствительными натриевыми каналами ($\sim 100\text{--}200$ каналов/ мкм^2 против ~ 1 канала/ мкм^2 в области тела клетки), «удерживаемых» в привязанном к цитоскелету состоянии посредством специфических белков (*анкирин*). Такое положение обуславливает легкое (относительно других участков тела и дендритов) возникновение нервного импульса — как следствие, аксонный холмик оказывается наиболее возбудимой частью нейрона. Кроме того, аксонный холмик может препятствовать латеральной диффузии трансмембранных белков и липидов мембраны, сохраняя их «индивидуальный» состав отдельным для сомы и аксона, т. е. обеспечивать структурные и основанные на них функциональные различия частей нейрона.

В последние годы начальный, немиелинизированный сегмент аксона, как правило, примыкающий к структуре аксонного холмика, рассматривается в качестве более предпочтительного участка нейронной мембраны, отвечающей за возникновение нервного импульса. В частности, плотность потенциал-чувствительных натриевых каналов в немиелинизированных участках аксона (перехватах Ранвье, см. ниже) может достигать $\sim 1000\text{--}2000$ каналов/ мкм^2 , т. е. на порядок превышать такую для области аксонного холмика.

Длина аксона может в десятки раз превышать его толщину, в среднем составляющую 1 мкм . Аксоны в составе блуждающего нерва человека достигают длины в 1 м. Еще более протяженные отростки формируют аналогичные структуры у животных значительных линейных размеров, например у жирафа. Диаметр аксона обычно прямо пропорционален размеру тела нейрона и зависит от функциональной принадлежности нервной клетки. Цитоплазма аксона содержит каналы гладкого эндоплазматического ретикулума, митохондрии, имеющие форму сильно удлинённых палочек, расположенных параллельно длинной оси аксона. Аксоны нейронов млекопитающих обычно не содержат рибосом, за исключением начального сегмента. Как следствие, вещество Ниссля в них также не обнаруживается. Напротив, способность аксонов беспозвоночных к синтезу белка хорошо известна.

Перерезка аксона, приводящая к дегенерации его периферической части, вызывает усиление синтетических процессов в теле нейрона, сопровождаемых увеличением числа митохондрий и смещением гранул вещества Ниссля по направлению к аксону.

В аксоне, и в особенности в его расширенных окончаниях, встречаются многочисленные мелкие пузырьки — синаптические везикулы (подробнее см. структуру химического синапса, изложенную в главе III).

В этой области также обнаруживаются рибосомальные белки и РНК, указывая на наличие локального белкового синтеза. Митохондрии нервных окончаний образуют выраженные скопления. Однако основной структурный компонент аксона, обеспечивающий взаимосвязь сомы и периферических окончаний клетки, — это цитоскелет, представленный как промежуточными филаментами (нейрофиламентами), количество которых предопределяет толщину аксона, а следовательно, и его функциональные свойства, так и многочисленными *микротрубочками* (рис. 5).

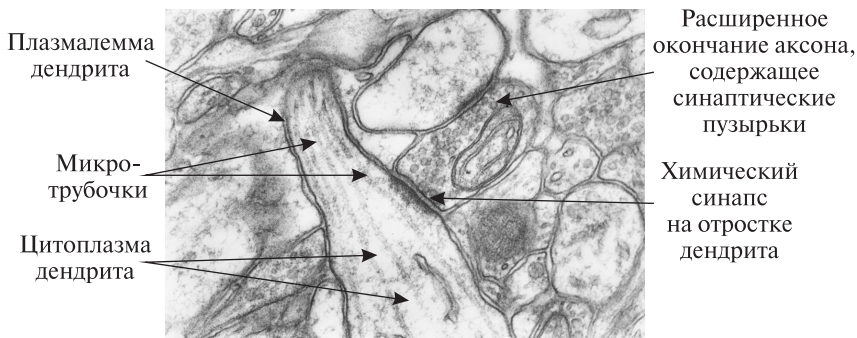


Рис. 5. Микротрубочки в цитоплазме дендрита (по Спаек (Spasek), 2018)

Это полые, неветвящиеся фибриллы диаметром до 25 нм, линейные полимеры. Они начинаются от centrosомы, образуя у эукариот гибкую систему трактов, опосредующих перенос различных компонентов внутри клетки. Микротрубочки построены из многочисленных субъединиц, представленных молекулами *тубулина*, каждая из которых есть димер, состоящий из двух похожих глобулярных белков (α - и β -тубулина, имеющих одинаковую молекулярную массу — 55 кДа). Субъединицы тубулина организованы в *протофиламенты*, которые формируют полый цилиндр (13 протофиламентов), который собственно и есть микротрубочка. Каждый протофиламент, а следовательно, и микротрубочка, обладают выраженной полярностью (рис. 6).

В зависимости от того, какой белок находится на конце микротрубочки, различают «+»-конец (β -тубулин) и «-»-конец (α -тубулин). Эта полярность имеет функциональное значение — со стороны «+»-конца рост микротрубочек при наличии избытка тубулина происходит интенсивнее.

В клетке постоянно идут процессы разрушения и образования микротрубочек и, как следствие, новых путей транспорта. Рост микротрубочек происходит от расположенной рядом с ядром centrosомы,

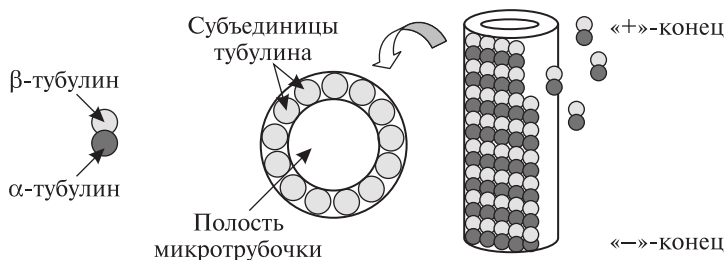


Рис. 6. Строение микротрубочки (схема)

содержащей множество замкнутых кольцеобразных структур, состоящих из γ -тубулина, к которым микротрубочки присоединяются своим «-»-концом, оставляя свободным «+»-конец.

Важную роль в процессе роста микротрубочек играет ГТФ. ГТФ-связанные димеры тубулина обладают высокой способностью к полимеризации, что лежит в основе их соединения друг с другом на «+»-конце и роста микротрубочки. Напротив, гидролиз ГТФ до ГДФ приводит к уменьшению сродства молекул тубулина друг к другу и деполимеризации, т. е. к разрушению микротрубочки. Заметим, что прикрепление некоторых «колпачковых» белков (*cap proteins*) к «+»-концу приводит к формированию стабильных микротрубочек, а следовательно, и путей транспорта веществ в клетке. Стабильные микротрубочки образуют и различные постоянные структуры клетки — цилии (волоски), жгутики и т. п.

Некоторые вещества (*колхицин*) предотвращают полимеризацию тубулина и образование микротрубочек, в то время как другие (*таксол*), напротив, препятствуют их распаду. В обоих случаях наблюдается нарушение протекания ряда субклеточных процессов, например деления.

Перемещение органелл и белков по сети микротрубочек осуществляется при помощи **двигательных белков** (*motor proteins*). Используя энергию гидролиза АТФ, они изменяют свою конформацию, что позволяет им перемещаться вдоль микротрубочки. Гидролиз одной молекулы АТФ обеспечивает «шаг» длиной приблизительно 8 нм, что соответствует расстоянию между двумя соседними димерами тубулина. В настоящее время известно о существовании более десятка таких белков, принадлежащих к двум семействам:

- **кинезина** (*kinesins*) — белки этого семейства перемещаются в направлении «+»-конца, т. е. в сторону нервного окончания;
- **динеина** (*dyneins*) — белки этого семейства перемещаются в направлении «-»-конца, т. е. в сторону тела нейрона.

Молекулы обоих семейств состоят из двух глобулярных АТФ-связывающих головок и хвоста, образованного тяжелыми и легкими цепями (рис. 7). При этом головки способны взаимодействовать с микротрубочками, а легкие цепи хвоста обеспечивают прикрепление предназначенных для транспортировки органелл и отдельных белков.

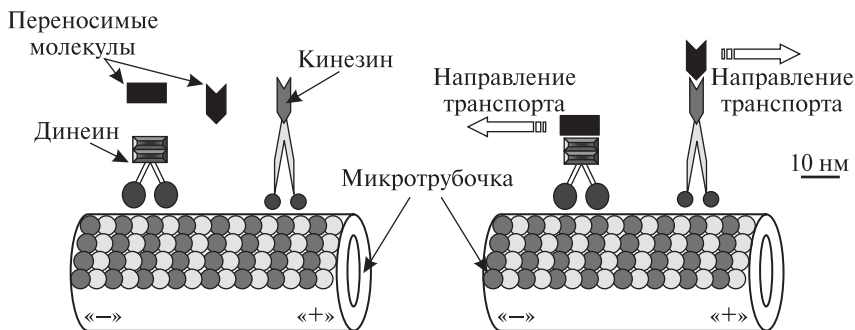


Рис. 7. Двигательные белки микротрубочек (схема)

Особую роль в переносе различных внутриклеточных органелл в нервные окончания играет *аксонный транспорт*. Это активный процесс, не опосредуемый обычной диффузией. В зависимости от скорости перемещения внутриклеточных органелл различают:

- **медленный** транспорт — посредством его перемещаются структурные белки, прежде всего тубулин микротрубочек и белки нейрофиламентов (медленный компонент *a*, 0,1–1 мм/сутки), а также различные белки (порядка 200) и актин (медленный компонент *b*, 1–2 (максимум 6–8) мм/сутки);

- **быстрый** транспорт — в этом случае происходит перенос митохондрий и различных везикул, в том числе и синаптических пузырьков. Скорость передвижения может достигать 400 мм/сутки, в среднем составляя 100–200 мм/сутки.

Первые указания на существование аксонного транспорта появились в 1948 г., когда было показано, что наложение лигатуры на периферические нервы вызывает их набухание выше места перевязки.

В зависимости от направления движения переносимых компонентов различают:

- **антероградный** транспорт — движение по направлению к окончанию аксона, он предназначен для транспортировки органелл и/или иных компонентов в область его терминалей, самостоятельно не способных к наработке таких веществ. Так, например, происходит доставка пептидных

нейромедиаторов, синтез которых обычно ограничен областями клетки, содержащих рибосомы, т. е. сомой и прилежащей к ней дендритами;

- **ретроградный** транспорт — движение по направлению к телу клетки, дающий возможность перемещать различные регуляторные молекулы, например фактор роста нервов, в тело клетки, где они и реализуют свое действие за счет активации многочисленных ген-регуляторных белков, контролирующих паттерн экспрессии пула внутриклеточных сигнальных молекул.

Помимо тубулина концевые участки аксонов также содержат *актиновые* филаменты, принимающие участие в формировании и перестройках *конуса роста* аксона в ходе нейро- и синаптогенеза. Аксоны образуют *нервные волокна*, классификация которых основана на ряде факторов, включая наличие у них специфических оболочек, функциональные характеристики и т. п. (подробнее см. в главе II).

Дендриты обычно более многочисленны в сравнении с «одиночными» аксонами. От тела нейрона часто отходит несколько дендритов, способных ветвиться в примыкающих к соме нервной клетки областях.

Площадь дендритов у клеток Пуркинье коры мозжечка достигает 250 000 мкм².

В отличие от аксона, дендриты лишены *миелиновой оболочки* (см. главу II). Их внутреннее содержимое, особенно в начальных, отходящих от тела нейрона участках, соответствует содержимому для нейроплазмы — наличие митохондрий, канальцев гладкого и шероховатого эндоплазматического ретикулума и т. п. Большая часть плазмалеммы дендритов приходится на долю рецепторной мембраны, с которой контактирует множество нервных окончаний других нервных клеток. Увеличению площади «соприкосновения» клеток посредством синаптических контактов способствует образование специфических боковых выростов дендритов — **шипиков** (*dendritic spine(-s)* в англоязычной литературе).

Шипики впервые были описаны С. Рамон-и-Кахалем в конце XIX в. в центральных нейронах мозга (мозжечка) и представляют протоплазматические выступы, окруженные плазмалеммой. В их структуре выделяют узкую шейку, переходящую в расширенную головку (рис. 8). Они широко представлены в филогенетически молодых отделах нервной системы человека — пирамидальные клетки новой коры, нейроны гиппокампа и базальных ядер (полосатого тела), нейронах коры мозжечка (клетки Пуркинье).

Подсчитано, что крупная пирамидная клетка коры содержит около 4000, а некоторые ГАМК-ергические клетки стриатума (*medium spiny neurons*) десятки тысяч шипиков (еще больше их, порядка 100 тыс.,

среди клеток Пуркинье), представляющие, впрочем, не стационарные, а высоко динамические структуры — их количество способно изменяться в зависимости от функциональной активности, присущей данному участку мозга.

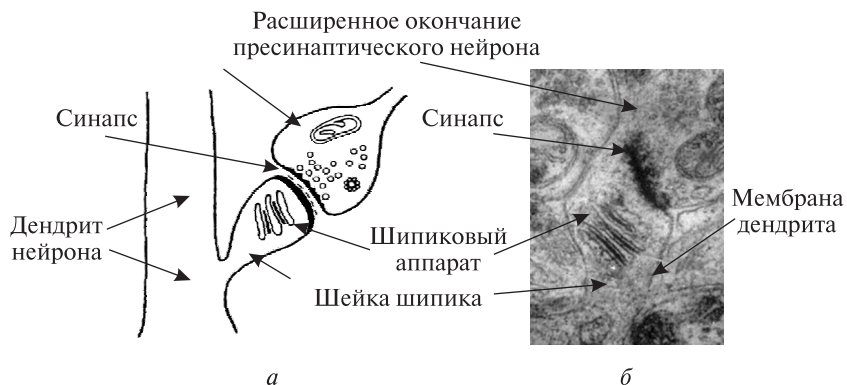


Рис. 8. Схема (а) и электронномикроскопическая фотография дендритного шипика (б) (по Хэмлин (Hamlyn), 1963)

Плотность расположения шипиков составляет ~ 5 единиц на 1 $\mu\text{м}$ длины плазматической мембраны, при их объеме в $0,01\text{--}0,8 \mu\text{м}^3$. Выделяют различные **формы** шипиков, имеющие и варианты переходов между ними:

- тонкие (*thin*);
- пузыревидные (*stubby*);
- грибовидные (*mushroom*);
- ветвистые (*branched*).

Они способствуют компартментализации нейрона, степень которой преимущественно зависит от длины шейки шипика. С дендритными шипиками связаны телодендрии аксонов соседних нейронов (их пресинаптические терминали). Их удержание друг с другом в единой структуре синаптического контакта обеспечивается посредством специализированных белков межклеточных соединений (кадгеринов). Расположенная под нервной терминалью мембрана шипика относится к постсинаптической, содержащей комплекс белков, образующих постсинаптическую плотность (*post-synaptic density*). Помимо рецепторов (глутаматных, AMPA и NMDA подтипов, тирозинкиназных, включая нейротрофический фактор мозга, brain derived neurotrophic factor или BDNF) она включает комплекс поддерживающих (*scaffold*) белков,

кальмодулин и различные протеинкиназы (кальмодулинзависимая протеинкиназа II, CaMKII; протеинкиназы C и A, PKC, PKA; протеинфосфатаза-1, PP-1, тирозинкиназа Fyn), а также потенциал-чувствительные натриевые, калиевые, кальциевые каналы, что предполагает высокую степень автономности их головок, вероятно, способных к самостоятельной генерации электрических сигналов. Для шипиков характерна и везикулярная активность — наличие в их составе «гладких» пузырьков (везикул) является установленным экспериментальным фактом.

Шипики содержат актин, тубулин, а также белки, ассоциированные с микротрубочками, что предопределяет возможность быстрого изменения их формы и объема, следовательно, изменения электрических свойств постсинаптической мембраны и всего синаптического соединения в целом, а также их числа, способных происходить в течение секундного (минутного) интервала. Модификация формы и числа шипиков зависит как от внутренних процессов, протекающих в собственно нейроне, так и внешних, обусловленных синаптической активностью, т. е. степенью стимуляции соответствующих рецепторов постсинаптической мембраны шипика.

Около 10–20 % дендритных шипиков пирамидальных клеток новой коры могут спонтанно исчезать, хотя большие «грибовидные» структуры оказываются достаточно устойчивыми к перестройкам.

Нейроплазма дендритного шипика включает и *шипиковый аппарат* (Э. Грей (Gray), 1959) — уложенные друг на друга плоские цистерны и мембраны эндоплазматического ретикула, содержащие полирибосомы, используемые для трансляции РНК и последующего локального синтеза белка. Формирование шипикового аппарата зависит от наличия специфического, связанного с актином, белка — *синаптоподина*. Кроме того, мембрана эндоплазматического ретикула содержит рианодиновые рецепторы (RyR) и рецепторы к инозитолтрифосфату (IP₃R), активация которых приводит к выходу ионов Ca²⁺ из этого его внутриклеточного депо, а также ионные помпы (кальциевые помпы гладкого эндоплазматического ретикула, SERCa), обеспечивающие «обратное» закачивание ионов Ca²⁺ в цистерны эндоплазматической сети.

Свободные ионы Ca²⁺ относятся к важнейшим внутриклеточным регуляторам. Их взаимодействие с различными кальций-связывающими белками (*calcium binding proteins*, СВР), основным из которых является *кальмодулин*, приводит к активации целого спектра протеинкиназ (например, CaMKII), обуславливающих в том числе и динамическую модификацию дендритных шипиков.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

Существует огромное число нейронов, отличающихся размерами и формой друг от друга. В нервной системе человека различия в объеме разных клеток достигают двух порядков — от 700 мкм^3 для тел клеток-зерен мозжечка, относящихся к самым мелким, но зато и к одним из самых многочисленных нейронов мозга, до $70\,000 \text{ мкм}^3$ в случае двигательных нейронов передних рогов спинного мозга.

Диаметр тел некоторых гигантских нейронов моллюска *Aplysia* (клетка R2) достигает 1,1 мм при размере конуса роста аксона 600–650 мкм, т. е. такие клетки видны невооруженным глазом. Диаметр отдельных отростков нейрона (гигантские аксоны кальмара) составляет $\sim 1 \text{ мм}$. В центральной нервной системе человека одними из самых крупных являются гигантские пирамидные клетки V слоя коры больших полушарий — клетки Беца, диаметр сомы которых достигает 100 мкм. Диаметр сомы ряда нейронов беспозвоночных (*Caenorhabditis elegans*) составляет всего 1–3 мкм.

Нейроны могут быть классифицированы на основании как морфологических, так и функциональных характеристик (в самом широком понимании этих терминов).

Морфологические типы нейронов

Структурная классификация основана на количестве (числе) отростков, отходящих от тела клетки. В соответствии с этим выделяют:

- **униполярные** нейроны — от их тела отходит только один отросток, обычно определяемый как аксон (рис. 9, а). Как правило, относятся к чувствительным клеткам, расположенным за пределами спинного и головного мозга, если речь идет о нервной системе человека.

Клетки этого типа окружены плотной капсулой из глиальных элементов (см. главу II). По данным некоторых авторов (Шаде и Форд, 1976) они имеют два отростка, сливающихся вблизи тела клетки.



Рис. 9. Форма сенсорных нейронов (по Шаде и Форду, 1976):
а — униполярный; б — псевдоуниполярный; в — биполярный

Обычно они связаны с сенсорными модальностями (болевая, температурная, тактильная, проприоцептивная чувствительности). Встречаются в сетчатке глаза (амакриновые клетки), а также в обонятельных луковицах (межклубочковые нейроны).

Примечательно, что на основании морфологии дендритов различают свыше 30 (!) типов амакриновых клеток.

Аксоны униполярных нейронов беспозвоночных сохраняют способность к ветвлению, что позволяет им образовывать многочисленные контакты с отростками других нервных клеток в области *нейропиля*;

Нейропиль (от *нейро-* и греч. *pilos* — войлок) — область нервной системы, содержащая преимущественно немиелинизированные аксоны и дендриты нейронов, а также отростки глиальных клеток и кровеносные сосуды (при необходимости), формирующие участок с большой плотностью синапсов, практически не включающий тела нервных клеток. Характерен для нервных ганглиев беспозвоночных, в которых тела нейронов расположены на поверхности, а взаимодействие между их отростками осуществляется в «глубине» сферического по форме нервного узла. Классический нейропиль в мозге млекопитающих входит в состав неокортекса и обонятельных луковиц. Считается, что в этих участках суммарный объем нервных проводников (аксоны, дендриты) составляет около 60 % к общему объему серого вещества.

• **псевдоуниполярные** нейроны — как и в случае униполярных клеток, от их тела отходит один отросток (аксон), распадающийся на две ветви (рис. 9, б). Одна из них, периферическая, выступает, как правило, в качестве рецепторного окончания, а другая, центральная, достигает центральных нейронов, формируя с ними синаптические контакты. В нервной системе человека они широко представлены среди чувствительных нейронов спинномозговых ганглиев и сенсорных узлов черепных нервов (рис. 10);

Таким образом, псевдоуниполярные нейроны — пример нервных клеток, у которых аксон выполняет в том числе чувствительную функцию, обеспечивая проведение нервного импульса к телу клетки.

• **биполярные** нейроны — клетки этого типа имеют два разных отростка, аксон и дендрит (рис. 9, в). В этом случае дендрит представляет собой чувствительный отросток, воспринимающий внешнее по отношению к клетке воздействие, а аксон выступает в качестве двигательного волокна, передающего нервный импульс к нейронам центральной нервной системы. Нейроны такого типа, в частности, характерны для зрительного, слухового, вкусового и обонятельного анализаторов высших позвоночных, включая человека;

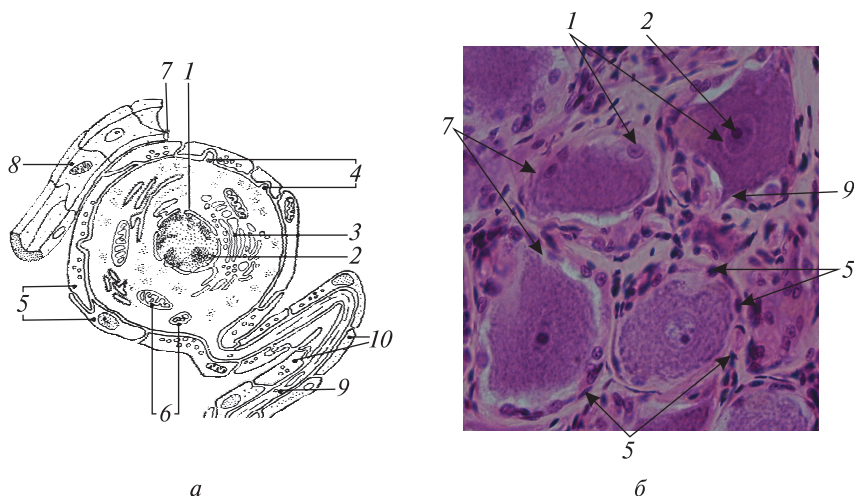


Рис. 10. Сенсорные нейроны спинного ганглия:
а — схема строения (по Шаде и Форду, 1976); *б* — тела нейронов и клетки глии (окраска гематоксилин-эозин, объектив $\times 40$): 1 — ядро; 2 — ядрышко; 3 — аппарат Гольджи; 4 — «парафиты»; 5 — сателлитные клетки глии; 6 — митохондрии; 7 — базальная мембрана; 8 — капилляр; 9 — отросток нейрона; 10 — сателлиты аксона

Истинные рецепторные клетки (палочки или колбочки сетчатки) так же могут быть отнесены к нейронам биполярного типа. В этом случае их светочувствительный отросток (собственно палочка или колбочка) представляют собой дендрит, а отходящий от тела короткий отросток — аксон. Последний, в свою очередь, вступает в контакт с биполярными клетками сетчатки, имеющими более «унифицированные» по форме отростки и характерные для нейрона признаки.

Наличие миелиновой оболочки вокруг длинных дендритов чувствительных нейронов (суть биполярных клеток) — пример определенной условности используемых классификаций отростков нервных клеток. Фактически дендритом он становится из-за применения функционального критерия, в то время как одни морфологические особенности (за исключением топографии такого отростка) не позволяют дать ему точного определения.

- **мультиполярные** нейроны — клетки с одним аксоном и несколькими дендритами. Традиционно считается, что дендриты выступают в роли проводников импульса к телу клетки, а аксоны — от нее, однако напомним, что одностороннее проведение нервного импульса — это свойство химических синаптических контактов, а не проводников элек-

тричества, в качестве которых выступают отростки нервных клеток. Такая конструкция мультиполярных нейронов делает их идеальными для использования в качестве центральных, т. е. относящихся к структурам центральной нервной системы, клеток, способных к восприятию комплекса нервных импульсов, поступающих по разным нервным путям, их последующей интеграции и передачи другим нейронам сети или эффекторным структурам. В случае, если отдельные отростки таких нейронов трудно дифференцировать друг от друга, используют термин *изополярные* (клетки), а если легко — *гетерополярные* (клетки).

Иногда в качестве отдельного типа нервных клеток выделяют **безаксонные нейроны** (*anaxonic neuron*), подразумевая под этим мультиполярные структуры, у которых аксон не отличается от дендритов, или состоящие из отростков одного типа, т. е. только дендритов. Они встречаются как у позвоночных, так и у беспозвоночных животных и относятся к центральному типу нейронов молчащего типа.

Именно мультиполярные нейроны характеризуются чрезвычайным разнообразием размеров и форм, на чем и основано их дальнейшее разделение на группы (рис. 11).

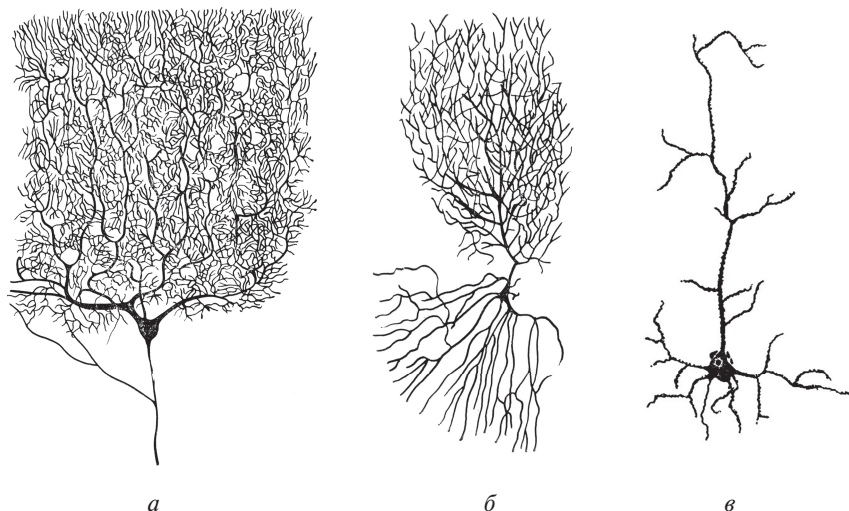


Рис. 11. Мультиполярные нейроны головного мозга человека (по Шаде и Форду, 1976):

- а* — клетка Пуркинье коры мозжечка; *б* — клетка Гольджи коры мозжечка;
в — пирамидная клетка коры больших полушарий.
 Относительные размеры клеток не соблюдены

Еще К. Гольджи в работах второй половины XIX в. указал на существование мультиполярных нейронов двух типов, получивших впоследствии названия нейронов **Гольджи 1-го** (*Golgi type I*) и **Гольджи 2-го** (*Golgi type II*) **типа**. Первые из них характеризуются длинными аксонами, выходящими за пределы серого вещества в случае нервной системы человека, т. е. простирающиеся на значительные расстояния от тела клетки. К ним относятся гигантские пирамидные нейроны коры больших полушарий, клетки Пуркинье мозжечка, двигательные нейроны передних рогов спинного мозга, формирующие пирамидные пути, тормозные входы к ядрам мозжечка и двигательные связи с поперечно-полосатой мускулатурой тела соответственно. Нейроны Гольджи 2-го типа, напротив, отличается короткий аксон, отвечающий за установление локальных связей, как правило, не покидающий пределы коры (например, клетки-зерна мозжечка).

Клетки Гольджи 1-го и 2-го типов широко представлены и среди нейронов беспозвоночных. Основываясь на результатах сравнительно-нейроморфологических наблюдений, С. Рамон-и-Кахаль высказал предположение, что в ходе эволюции (мозга) увеличивается число клеток 2-го типа.

Среди мультиполярных нервных клеток выделим следующие основные **формы** (рис. 12):

- **пирамидные** — составляют ~60–70 % всех нервных клеток коры больших полушарий. Их тело конической формы, как правило, с одним апикальным (направлен под прямым углом к поверхности коры) и множеством базальных (идущих горизонтально или косо в восходящем и нисходящем направлениях) дендритов (рис. 12, а). Поверхность дендритов существенно увеличена за счет многочисленных шипиков;

- **веретенообразные** — их крупное вытянутое тело переходит в единственный апикальный аксон, а с противоположного конца отходит одностебельный, впоследствии достаточно разветвленный, дендрит (рис. 12, б);

- **звездчатые** — составляют ~20–25 % от всех нейронов коры. Дендриты отходят от тела в радиальном направлении и не содержат шипиков (рис. 12, в);

- **корзинчатые** — составляют ~20–25 % от общего числа нейронов коры. Их малоразветвленные аксоны образуют небольшие выросты в виде корзин на некотором расстоянии друг от друга вдоль всей длины аксона (рис. 12, г). Различают три типа корзинчатых нейронов коры: малый, гнездовой и большой, отличающихся длиной аксона, а следовательно, и характером взаимосвязи с окружающими клетками коры.

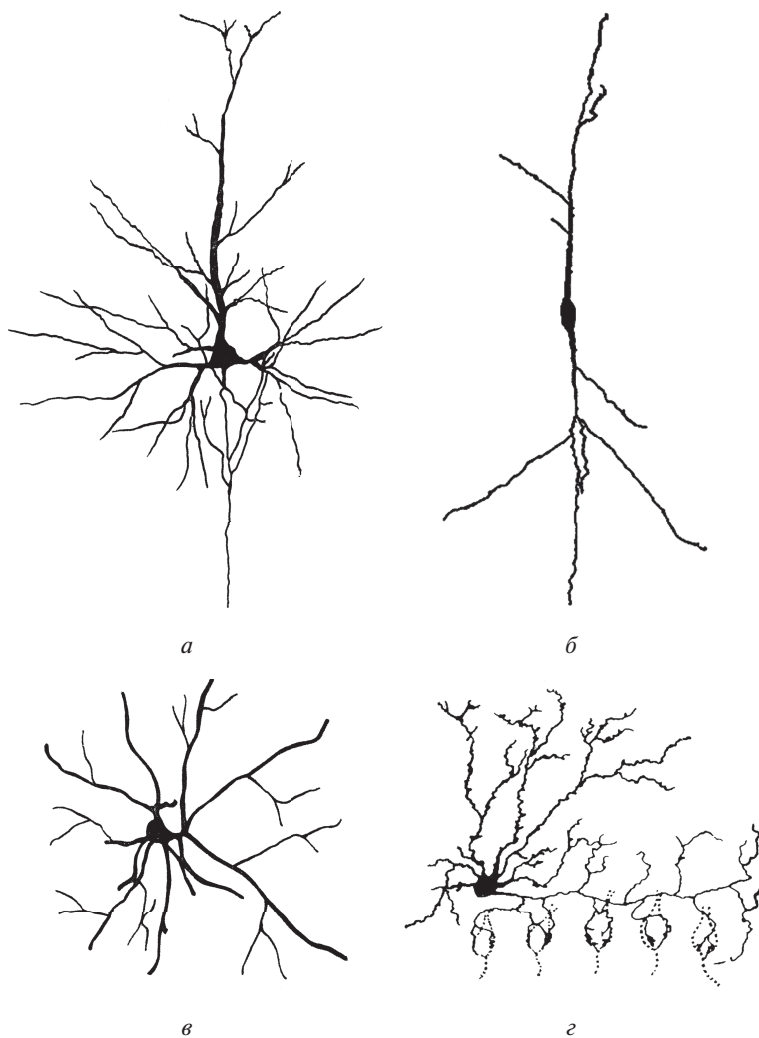


Рис. 12. Мультиполярные нейроны коры больших полушарий
(по Шаде и Форду, 1976):
а — пирамидная; б — веретенообразная; в — звездчатая;
г — корзинчатая клетки. Относительные размеры клеток не соблюдены

Эти типы отнюдь не исчерпывают все возможные формы клеток, среди которых можно упомянуть многоугольные, круглые, овальные, гранулярные (зернистые), — насчитывается около 60 различных вариан-

тов. Некоторые нейроны настолько своеобразны в своем внешнем строении, что их предпочитают выделять в отдельные клеточные типы — клетки Пуркинье, Люгаро, Кахаля, Ретциуса, Реншоу и т. п. Помимо уникальных морфологических характеристик, они характеризуются и специфическими функциональными чертами.

Размеры (диаметр) тела нейронов также колеблются в широких пределах — примерно от 4–5 мкм до 150 мкм и более в случае отдельных видов. Это дает возможность классифицировать нервные клетки и по данному признаку, однако часто такие описательные термины, как мелкий (крупный) и другие, не всегда четко определены или это определение фактически волюнтаристически введено в нейроморфологическую практику. Как следствие, одни и те же нейроны могут быть отнесены разными группами исследователей к клеткам разных размерных классов. Общеизвестного разделения нейронов по размерам не существует, тем не менее, основываясь на имеющихся в литературе данных, различают:

- **мелкие** — диаметр сомы до 20 мкм;
- **средние** — диаметр тела от 20 до 40 мкм;
- **крупные** — диаметром от 40 до 60 мкм;
- **гигантские** — свыше 60 мкм.

Следует принимать во внимание и тот факт, что одни и те же нейроны, например пирамидные клетки коры или клетки Пуркинье мозжечка, могут различаться по размерам друг от друга в зависимости от вида, например нейроны человека и кошки, а также вследствие их исходного разнообразия. Кроме того, представленное разделение основывается на опыте изучения нервной системы млекопитающих и человека, в то время как среди представителей беспозвоночных можно выделить как ультрамелкие клетки, с диаметром сомы ~1 мкм, так и сверхгигантские нейроны, размер которых превышает 200 мкм.

Миниатюризация размеров животного (размер тела *Megaphragma caribea* — всего 170 мкм, что меньше диаметра ряда нейронов у моллюсков) достигается в том числе и за счет уменьшения размеров нервной системы, в основе которой лежит снижение объема нейроплазмы, исчезновение ядра и даже тела нервной клетки (в этом случае нейронная интеграция осуществляется между сохраняющимися жизнеспособность отростками нейронов в нейропиле).

Гистохимическая классификация основывается на типе применяемого нейроном *нейромедиатора* или *нейромодулятора* — химических веществ, используемых в качестве сигнальных молекул преимущественно в синапсах химического типа. Их разделение на группы основано на различиях в химической природе.

Нейромедиаторы подразделяются на две большие группы:

- **аминокислоты:** γ -аминомасляная кислота (ГАМК), глицин, глутамат и аспаргат;
- **биогенные амины:** во многих случаях являются производными соответствующих аминокислот, получаемых в результате декарбоксилирования последних.

Дальнейшее разделение в пределах группы основано на характере взаимодействия аминокислоты с органическим радикалом:

- **ацетилхолин:** является единственным представителем производных *холина*;
- **гистамин:** является производным аминокислоты *гистидина* и содержит в своем составе *имидазольную* группу;
- **моноамины:** в их состав, помимо первичной аминокислоты, входят производные *индола* — **серотонин** или *катехола* (катехоламины) — **дофамин**, **адреналин** (*эпинефрин*) и **норадреналин** (*норэпинефрин*). Основой для синтеза этих подгрупп нейромедиаторов служат аминокислоты — триптофан и тирозин соответственно.

Нейромодуляторы подразделяются на четыре большие группы:

- **нейропептиды:** эндорфин, мет-энкефалин, кальцитонин, вещество Р и некоторые другие образуются из крупных белковых молекул-предшественников. В результате из одного белка может быть сформировано более одного нейропептида. В одной клетке может одновременно существовать более одного нейропептида, они также часто выступают в роли ко-медиатора;
- **производные жирных кислот:** *эйкозаноиды* и *арахидоновая кислота*. Данные нейромодуляторы принимают участие в регуляции реакции воспаления, в качестве медиаторов лихорадки и т. п.;
- **пурины и пиримидины:** к указанной группе относятся *внеклеточные* АТФ, АДФ и аденин (пурины), а также УТФ и УДФ (пиримидины). В отношении АТФ и аденина более справедливо говорить об их истинной *нейромедиаторной* роли;
- **газообразные вещества:** обладают спектром уникальных особенностей, среди которых отсутствие специфических механизмов их накопления и хранения внутри клетки. В настоящее время к ним относятся как минимум три молекулы: NO, CO и H₂S.

В соответствии с указанными группами различают холин-, дофамин-, ГАМК-, пептид, серотонин- и другие **эргические** нейроны. Однако такой подход к классификации нервных клеток имеет свои особенности, что требует осторожности в использовании обозначенных формулировок. В частности, долгое время по отношению к нейромедиатор-

ной специфичности того или иного нейрона считался справедливым так называемый *принцип Дэйла* (Dale, 1935). Согласно ему, из окончаний нервной клетки высвобождается только один медиатор, причем эта специфичность не изменяется с течением времени. Кратко это положение формулировалось как «один нейрон — один нейромедиатор».

Знаменитый английский нейрофизиолог Дж. Экклз (Eccles, 1957) даже расширил этот принцип, постулировав, что «каждый данный класс нейронов во всех синаптических окончаниях будет функционировать либо только как возбуждающий, либо как тормозный»¹. Тем не менее было показано Уочтелом и Кэнделом (Wachtel & Kandel, 1967): электрическая стимуляция одного и того же пресинаптического нейрона вызывает одновременно возникающие тормозные и возбуждающие постсинаптические потенциалы в двух разных постсинаптических нейронах, моносинаптически связанных с первой клеткой. Этот экспериментальный факт получил объяснение за счет «оснащения» постсинаптических структур разными подтипами рецепторов к одному и тому же нейромедиатору. Реакции таких рецепторов, т. е. вызываемые их активацией постсинаптические эффекты, могут быть диаметрально противоположны.

Впоследствии выяснилось, что в нейронах ганглиев автономной нервной системы одни и те же клетки высвобождают как адреналин, так и ацетилхолин. Существование многочисленных ко-медиаторов (АТФ в холинергических нервно-мышечных синапсах, нейропептиды в синапсах симпатических ганглиев, ГАМК и глицин в интернейронах спинного мозга позвоночных и т. п.) также противоречит «канонической» формулировке принципа Дейла.

В своей работе 1935 г. Г. Дэйл (Dale, 1935) категорически *не утверждал*, что идентификация нейромедиатора в периферическом синапсе какого-либо нейрона автоматически подразумевает его же (медиатора) участие в синаптической передаче, обеспечиваемой другими его отростками. Более справедливо говорить о метаболическом *единстве* нейрона (нейрон един в своем химизме), что предполагает одинаковый репертуар используемых сигнальных молекул (не обязательно только одной) в любых его частях (отростках).

Кроме того, нейроны могут быть охарактеризованы по их **рецепторному аппарату**, т. е. по наличию у них специфических белковых структур, предназначенных для детектирования сигнальных молекул — холин-, дофамин, ГАМК- и другие рецепторные клетки. Однако, как и в случае с эргичностью нервных клеток, один и тот же нейрон может содержать несколько типов рецепторов, качественный и количественный характер

¹Цит. по: Э. Кэндел. Клеточные основы поведения. М., 1980. С. 243.

экспрессии которых может претерпевать видимые изменения с течением времени и в зависимости от функционального состояния клетки, что делает гистохимический подход не в полной мере пригодным для строгого отнесения того или иного нейрона к определенной «химической» группе.

Функциональные типы нейронов

Функциональные свойства нервных клеток во многом предопределяются их морфологическими характеристиками. Следует отчетливо понимать, что геометрия нейрона (размеры и форма тела, конфигурация, количество и длина отростков) напрямую формирует его электрические характеристики (сопротивление и емкость мембраны), определяющие как возможность возникновения нервного импульса, так и его проведения по отросткам к их окончанию. В свою очередь от химической природы нервной клетки зависит характер ее взаимодействия с другими нейронами, мышечными или железистыми клетками.

Разумеется, изложенное выше не отменяет ключевой роли трансмембранных белков плазмалеммы (ионных каналов) в реализации основных функциональных свойств нервных клеток.

Исходя из выполняемых **функций** нейроны подразделяются:

- на **чувствительные** (*рецепторные* или *афферентные*) — воспринимают сигналы из внешней либо внутренней среды и передают возникающие в них нервные импульсы от органов и тканей к центральной нервной системе. Тела чувствительных нейронов обычно располагаются за пределами ЦНС (в случае человека — в ганглиях периферической нервной системы, например спинномозговых узлах). Как правило, они биполярны в том или ином виде (истинно биполярные клетки или псевдоуниполярные), хотя униполярные клетки среди них не редкость (см. с. 26–27). Нервное окончание таких нейронов, расположенное на периферии (дендрит, в классическом понимании этого термина), представляет собой **рецептор** (*рецепторное окончание*). Их подразделяют:
 - на **экстерорецепторы**, воспринимающие раздражение из внешней среды и расположенные в коже и слизистой оболочке, органах чувств;
 - **интерорецепторы**, реагирующие на изменение химического состава внутренней среды и давления;
 - **проприорецепторы**, иногда относимые к разновидности интерорецепторов, предназначенные для детекции механических стимулов, связанных с растяжением в мышцах, сухожилиях, связках, фасциях и суставных капсулах.

Морфологически рецепторные нервные окончания разделяют:

— на **свободные**, обладающие низкой специфичностью восприятия стимула и представляющие собой отросток нейрона (дендрит и его терминальные ветви), свободно расположенного между клетками того или иного органа. Относятся к *первичным* рецепторам;

— **несвободные**, формирующие отдельный орган, состоящий из дендрита и окружающих его клеток. Это окружение может быть представлено как специализированными (рецептирующими) клетками, преобразующими энергию внешнего воздействия, а активация нервного волокна происходит благодаря выходу нейромедиатора в области формируемого синаптического контакта (*вторичные* рецепторы), так и опорными структурами (терминальными глиоцитами), способствующими передаче внешнего сигнала к окончанию дендрита. Примером первой группы (*неинкапсулированные* рецепторы) могут служить расположенные в коже осязательные мениски (клетки Меркеля), обеспечивающие тактильную чувствительность. Вторая группа — это *инкапсулированные* рецепторы давления в коже и во внутренних органах, известные как тельца Фатера — Пачини;

В зависимости от модальности (вида) воспринимаемого раздражения различают механо-, хемо-, фото-, термо-, электрорецепторы.

• **вставочные** (*замыкательные, ассоциативные, кондукторные* или *интернейроны*) — предназначены для передачи возбуждения с чувствительного на двигательный нейрон. Их тела и отростки располагаются в пределах ЦНС. Повышение числа вставочных нейронов, организованных в сложные клеточные сети, представляет собой магистральный путь эволюции нервной системы. Так, в ряде участков мозга позвоночных, хорошо изученных в клеточном отношении, — мозжечке, стволе мозга, зрительной зоне коры больших полушарий, гиппокампе — при наличии немногочисленных сенсорных входов и моторных выходов доминирование интернейронных сетей не вызывает сомнений. Интернейроны преобладают в составе нервной системы любого животного. У человека на их долю приходится 99,98 % всех клеток мозга, в то время как общее количество мотонейронов (см. далее) составляет всего 2–3 млн;

• **двигательные** (*эффекторные, эфферентные* или *мотонейроны*) — обеспечивают передачу нервного импульса к рабочим органам, точнее, к находящимся в их составе скелетным и гладким мышцам, железистым клеткам. Тела таких клеток располагаются либо в ЦНС (например, мотонейроны передних рогов спинного мозга, иннервирующих поперечно-полосатую мускулатуру стенки тела), либо на периферии (постганглионарные нейроны симпатических и парасимпатических нервных узлов,

обеспечивающих двигательный контроль за гладкой мускулатурой стенок внутренних органов). Аксоны таких нейронов способны простираются на значительные расстояния в виде нервных волокон. Это классические мультиполярные клетки с развитым дендритным аппаратом, на котором сходятся аксоны многочисленных интернейронов. По приблизительным подсчетам, на каждой двигательной клетке высших млекопитающих конвергирует до 10 тыс. синаптических окончаний.

Как и другие системы классификации, функциональное разделение нейронов на отдельные типы тоже сталкивается с определенными трудностями. Поясним это на примере двигательного звена вегетативного рефлекса, который определяется как 2-нейронный путь. Тело **первого двигательного (преганглионарного)** нейрона расположено в боковых рогах спинного мозга, а его отросток формирует синаптический контакт с телом **второго двигательного (постганглионарного)** нейрона, непосредственно связанного с обслуживаемым внутренним органом и расположенного в вегетативных узлах за пределами ЦНС. Следуя букве приведенных определений, первый двигательный нейрон, с одной стороны, является вставочным, а вовсе не двигательным, как это отражено в его названии, поскольку обеспечивает передачу возбуждения на истинный двигательный нейрон. С другой стороны, к таковому (вставочному) не относится, поскольку его отростки покидают пределы ЦНС, в отличие от, например, истинных ассоциативных нейронов вегетативного рефлекса, тела которых расположены в задних рогах спинного мозга, а относительно короткие отростки образуют синапсы с клетками промежуточных ядер среднего рога (первыми двигательными нейронами).

Очень часто к отдельной категории относят **нейросекреторные клетки**, выбрасывающие *нейрогормоны*, выделяемые, как и нейромедиаторы (нейромодуляторы), через нервные окончания, но не в межклеточное пространство синаптической щели, а во внутренние жидкости организма (кровь, гемолимфу, тканевую или спинномозговую). Такие клетки широко распространены как у беспозвоночных (*нейрогемальные органы*), так и у позвоночных (нейросекреторные клетки гипоталамуса, хромоаффинные клетки надпочечников) организмов. Образующиеся в теле нейросекреторных клеток белковые гранулы нейрогормона (синтезируются на рибосомах, а окончательное формирование происходит в комплексе Гольджи, где они связываются с белками-носителями) перемещаются по их аксонам, контактирующим с капиллярами (*аксотовальные контакты*). Выделение таких гранул, содержащих полипептиды либо низкомолекулярные производные аминокислот, например катехоламины или серотонин, происходит путем экзоцитоза, под влиянием нервных импульсов, достигающих расширенных окончаний аксонов таких клеток.

В зависимости от **влияния, оказываемого на связанные с ним клетки**, нейроны можно разделить:

- на **возбуждающие** — стимулирующие возникновение нервных импульсов в связанных с ними посредством синаптического контакта исходно неактивных нейронах или усиливающих электрическую импульсацию этих клеток в случае наличия такой изначально;

- **тормозные** — подавляющие электрическую активность в связанных с ними нейронах или создающие условия, препятствующие развитию нервного импульса в таких клетках.

Способность к генерации электрических сигналов является неотъемлемым свойством нервных клеток, поэтому **паттерн** (рисунок) **нервных импульсов**, характерный для разных нейронов, также может служить критерием для их разделения на группы:

- **молчащие** нейроны — характеризуются отсутствием спайковой активности, связанной с формированием нервного импульса при отсутствии действия внешних сил на нервную клетку;

- **спонтанно активные** нейроны — способны к самопроизвольной генерации нервных импульсов, даже при отсутствии синаптических или каких-либо иных входов к таким клеткам (нейроны *пейсмейкерного* или *осцилляторного* типа).

Под влиянием внешних входов молчащие нейроны могут выходить из неактивного состояния, а паттерн нервных импульсов спонтанно активных клеток может претерпевать существенные изменения.

Пейсмейкерные нейроны не единственный функциональный компонент, отвечающий за возникновение нервных импульсов в той или иной зоне мозга. Существуют и так называемые сетевые осцилляторы (*network oscillators*) — взаимодействующие посредством синаптических контактов нервные клетки, лишенные собственной пейсмейкерной активности, но в совокупности способные к генерации нервных импульсов, даже без внешних входов.

В результате формируется определенный **разрядный рисунок** (*discharge pattern*), лежащий в основе электрофизиологической характеристики нейронов (рис. 13):

- **тонические** нейроны (*regular spiking*) — постоянно активные клетки, поддерживающие постоянную частоту импульсации на протяжении длительного периода времени;

- **фазические** нейроны — способны к генерации постоянно повторяющихся серий нервных импульсов (*нейроны взрывного типа*, *bursting type neurons*);

• **высокочастотные** нейроны (*fast spiking*) — способны к генерации нервных импульсов с высокой частотой, достигающей десятков и сотен Гц.

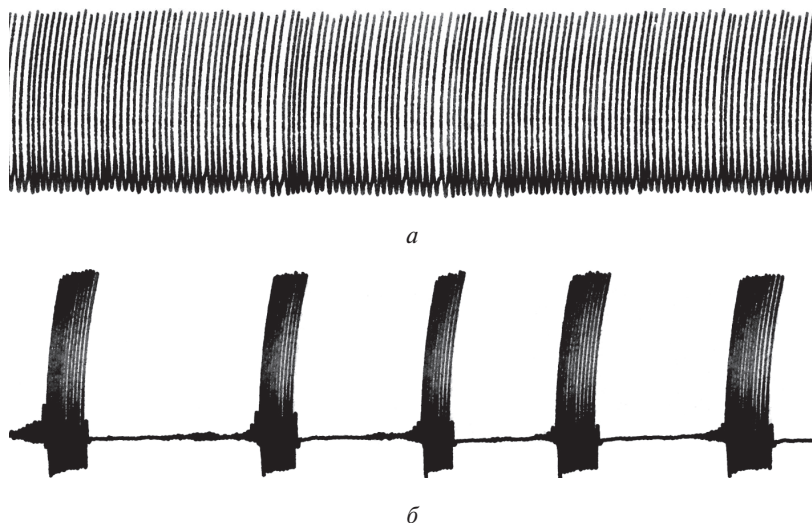


Рис. 13. Тонический (а) и фазический (б) типы спонтанной электрической активности идентифицированных клеток нервной системы моллюска *Lymnaea stagnalis*. Гигантские серотонин- (а) и дофамин- (б) эргические нейроны дорсальной стороны (D) левого (L)/правого (R) педалных (Pe) ганглиев — L.Pe.D.1 и R.Pe.D.1

Данный критерий следует применять с осторожностью, так как паттерн электрической активности может претерпевать качественные изменения (переход с тонического режима на фазический, и наоборот) в зависимости от мощности синаптических входов, их интеграции и т. п.

Разрядный паттерн нейронов беспозвоночных гораздо более разнообразный, что послужило основой для идентификации нервных клеток А. Арванитакиса (1958 г.) в нервной системе у моллюска *Aplysia*, а затем и других видов. Другие электрические характеристики нервных клеток, такие как уровень мембранного потенциала (потенциал покоя), пороговый потенциал, мембранное сопротивление и емкость, вольт-амперная характеристика и т. п., тоже могут служить в качестве классификационных критериев при разделении групп нейронов. Однако в настоящее время они преимущественно используются лишь при описании нейронов разных функциональных и/или морфологических типов, а не в качестве самостоятельных разделительных критериев.

Подводя итог изложенному, несложно видеть, что использование одних только морфологических или функциональных критериев для характеристики нервных клеток дает неполное представление об их месте и физиологической роли в составе нейронной сети нервного центра. Всеобъемлющая паспортизация *каждой* клетки мозга видится потенциальной задачей исследований нейроморфологической направленности. К сожалению, к текущему моменту можно говорить о ее решении лишь в отношении почвенной нематоды *Caenorhabditis elegans*. Ее нервная система является инвариантной (независимо от размеров животного в ней всегда содержится одно и то же число клеток) и насчитывает всего 302 нейрона при общем числе клеток тела у гермафродитной особи 959. Очевидно, что трудности, связанные с полным картированием 80–85 млрд нервных клеток и потенциальных 1000 млрд нервных связей (а возможно и много большего их числа) человека, еще только предстоит преодолеть.

Идея об *уникальности* нейронов закрепились в обиходе нейрофизиологов в 50–60-х гг. XX в. и применима к нервной системе как беспозвоночных, так и позвоночных животных, хотя ее распространение на каждую клетку мозга не может быть гарантировано, особенно в отношении последней группы. Открытие идентифицируемых нейронов, т. е. клеток, которые имеют постоянную локализацию в нервной системе, приходится на вторую половину XIX в. и связано с работами Ф. Лейдига и Г. Ретциуса по исследованию строения нервной системы кольчатых червей. В это же время были описаны инвариантные клетки у позвоночных — маутнеровские нейроны продолговатого мозга рыб. Гомологичные нейроны позвоночных обладают относительно схожим морфологическим рисунком. Это можно видеть в отношении клеток Пуркинье мозжечка (рис. 14).

Как правило, количество идентифицируемых индивидуальных нейронов составляет около 10 % от их общего числа, а примерно 50 % клеток относятся к специфическим скоплениям. В течение 60–70-х гг. XX в. было начато продолжающееся до сих пор составление карт идентифицируемых клеток нервной системы и их связей для целого ряда *модельных* нейробиологических организмов: моллюсков, членистоногих, кольчатых червей.

В последние десятилетия в связи с развитием геномных технологий и возможностью получения полного *транскриптома*, т. е. информации обо *всех* экспрессирующихся в клетке генах для отдельных нейронов мозга, были получены доказательства их молекулярной уникальности. Однако согласно данным Л. Мороза (L. Moroz, 2018), далеко не всегда нейроны, например, с одинаковой нейромедиаторной специфичностью, содержат сходные молекулярные маркеры.

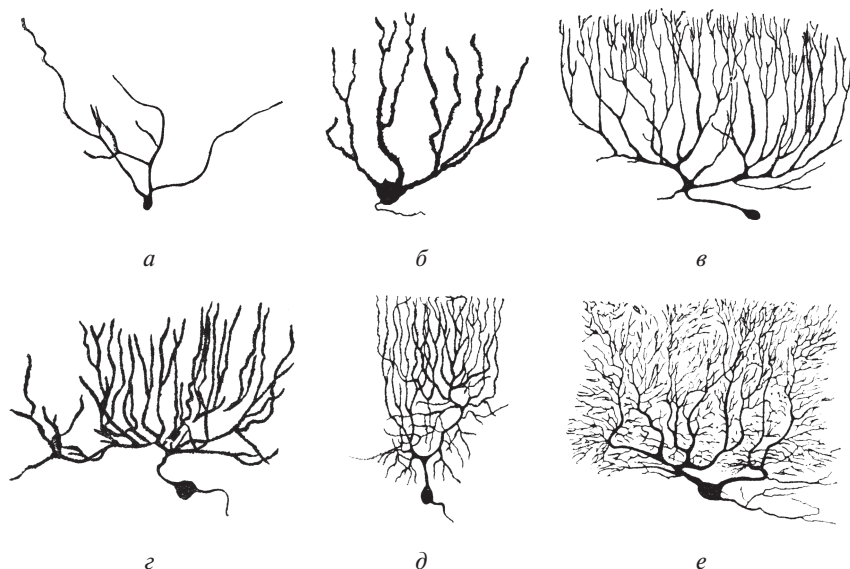


Рис. 14. Морфология клеток Пуркинье позвоночных (по Проссеру, 1978): а – минога; б – акула; в – костистая рыба; г – черепаха; д – птица; е – человек. Относительные размеры клеток не соблюдены

Интеграция генетических различий между нервными клетками с их функциональными и структурными характеристиками в единую систему видится одной из приоритетных задач нейронасистиатики.

Контрольные вопросы

1. Особенности внутриклеточной организации нервных клеток.
2. Внутриклеточные органеллы аксона и дендритов: микротрубочки и шипиковый аппарат.
3. Структурная классификация нервных клеток.
4. Основные морфологические типы нервных клеток.
5. Функциональная классификация нервных клеток.
6. Аксонный транспорт и его виды.

Тестовые задания

Внимание! Требуется указать **все** правильные варианты ответа на вопрос.

Вариант 1

1. Термин «нейрон» ввел в научный обиход: 1. К. Гольджи 2. С. Рамон-и-Кахаль 3. Ч. Шеррингтон 4. Г. Вальдейер 5. Р. Вирхов	6. Медленный аксонный транспорт используется для перемещения: 1. Митохондрий 2. Синаптических везикул 3. Белков нейрофибрилл 4. Тубулина 5. С минимальной скоростью 10 мм/сут
2. Ядро нейрона включает: 1. Многочисленные ядрышки (10–20) 2. Одиночные ядрышки (1–2) 3. Хромосомы 4. Деконденсированный хроматин 5. Дополнительные включения	7. Шипики дендрита: 1. Впервые описаны в эпоху световой микроскопии 2. Впервые описаны в эпоху электронной микроскопии 3. Характерны для клеток новой коры 4. Их количество всегда постоянно 5. Форма шипика может изменяться
3. Вещество Ниссля: 1. Базофильный компонент цитоплазмы 2. Ацидофильный компонент цитоплазмы 3. Определяется только в аксоне 4. Определяется в составе ядра 5. Включает рибосомы и и-РНК	8. Один отросток отходит от тела: 1. Униполярного нейрона 2. Псевдоуниполярного нейрона 3. Биполярного нейрона 4. Мультиполярного нейрона 5. Безаксонного нейрона
4. Аксонный холмик: 1. Начальный сегмент аксона 2. Периодически повторяющаяся по ходу аксона структура 3. Его мембрана насыщена Na-каналами 4. Его мембрана не содержит ионных каналов 5. Самый электрически возбудимый участок мембраны нейрона	9. Нейроны Гольджи I типа: 1. Образуют короткие аксоны 2. Образуют длинные аксоны 3. Отростки выходят за пределы серого вещества коры больших полушарий 4. Отростки не покидают пределы серого вещества коры больших полушарий 5. Встречаются только среди клеток коры больших полушарий
5. Кинезины: 1. Относятся к моторным белкам 2. Обладают АТФ-азной активностью 3. Переносят молекулы к «–»-концу микротрубочки 4. Переносят молекулы к «+»-концу микротрубочки 5. Переносят молекулы при движении по актину	10. Чувствительные нейроны: 1. То же, что и «афферентные» нейроны 2. То же, что и «эфферентные» нейроны 3. Тела расположены в ЦНС 4. Тела расположены за пределами ЦНС 5. Формируют рецепторное окончание 6. Формируют моторные бляшки

Вариант 2

1. Термин «синапс» ввел в научный обиход: 1. К. Гольджи 2. С. Рамон-и-Кахаль 3. Ч. Шеррингтон 4. Г. Вальдейер 5. Р. Вирхов	6. Быстрый аксонный транспорт используется для перемещения: 1. Липосом 2. Синаптических везикул 3. Тубулина 4. Со средней скоростью 10–20 мм/сут 5. Со средней скоростью 100–200 мм/сут
2. Тельце Кахаля: 1. Выявляется в составе ядра нейрона 2. Выявляется в составе цитоплазмы нейрона 3. Компонент аппарата Гольджи 4. Содержит коилин 5. Присуще исключительно нейронам	7. Шипики дендрита: 1. Характеризуются разнообразием форм 2. Их аппарат содержит ДНК 3. Содержат синаптоподин 4. Содержат синаптобrevин 5. Их средняя плотность — 50 ед. на 1 мкм длины мембраны дендрита
3. Нейрофиламенты: 1. Образованы нитями актина 2. Образованы тубулином 3. Образованы собственными белками (легким, средним, тяжелым) 4. Встречаются только в теле нейрона 5. Встречаются в теле и отростках нейрона	8. Два отростка отходит от тела: 1. Униполярного нейрона 2. Псевдоуниполярного нейрона 3. Биполярного нейрона 4. Мультиполярного нейрона 5. Безаксонного нейрона
4. Микротрубочки: 1. Состоят из тубулина 2. Состоят из актина 3. Состоят из миозина 4. Образуют постоянные структуры 5. Образуют временные структуры 6. Встречаются только в теле нейрона 7. Встречаются только в аксоне	9. Нейроны Гольджи II типа: 1. Образуют короткие аксоны 2. Образуют длинные аксоны 3. Отростки выходят за пределы серого вещества коры больших полушарий 4. Отростки не покидают пределы серого вещества коры больших полушарий 5. Встречаются только среди клеток коры мозжечка
5. Динеины: 1. Относятся к моторным белкам 2. Обладают АТФ-азной активностью 3. Переносят молекулы к «—»-концу микротрубочки 4. Переносят молекулы к «+»-концу микротрубочки 5. Переносят молекулы при движении по актину	10. Вставочные нейроны: 1. То же, что и «афферентные» нейроны 2. То же, что и «эфферентные» нейроны 3. Тела расположены в ЦНС 4. Тела расположены за пределами ЦНС 5. Отростки расположены в ЦНС 6. Отростки расположены за пределами ЦНС

Определения, препараты и ситуационные задачи

Внимание! Требуется аргументировано доказать отстаиваемое положение или привести термин, определение которого представлено.

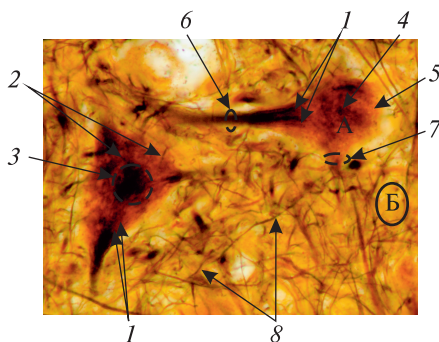
Назовите термин:

1. Основная структурно-функциональная единица нервной системы, относится к клеткам отростчатого типа.
2. Внутрядерное образование округлой формы, обеспечивающее процессинг малых ядерных и малых ядрышковых РНК, сборку рибонуклеиновых комплексов.
3. Скопление базофильного вещества в цитоплазме нейрона различного размера и плотности. Состоит из уплощенных цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума с розетками свободных рибосом.
4. Элементы цитоскелета, образованные промежуточными филаментами и представленные в теле нейрона и его отростках.
5. Одиночный, редко ветвящийся отросток нейрона, в норме проводящий нервный импульс от тела клетки.
6. Короткий ветвящийся отросток нейрона, обычно проводящий нервный импульс к телу клетки.
7. Боковые выросты дендритов, массово представленные в пирамидальных клетках новой коры и клетках Пуркиньи мозжечка.
8. Небольшое расширение начального сегмента аксона, примыкающее к перикариону.
9. Группа мультиполярных нейронов с длинными аксонами, выходящими за пределы серого вещества коры больших полушарий или мозжечка.
10. Нервные клетки, тело и отростки которых полностью располагаются в пределах ЦНС.

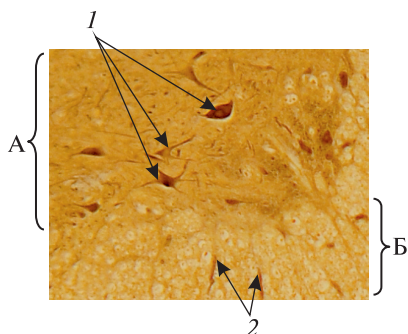
Препараты

Внимание! Требуется дать ответ на вопрос по структуре указанного препарата (микрофотографии).

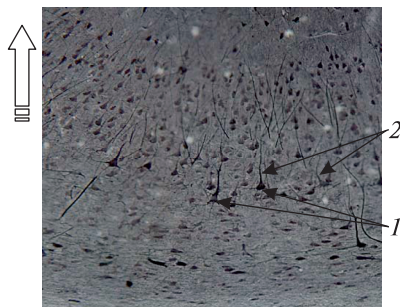
1. Для окраски препарата нервной ткани использовали соли серебра. Что представляют собой объекты А и Б? Дайте их морфологическое описание. Укажите структуры, отмеченные стрелками (1–8) на рисунке. К каким элементам нервной ткани они относятся?



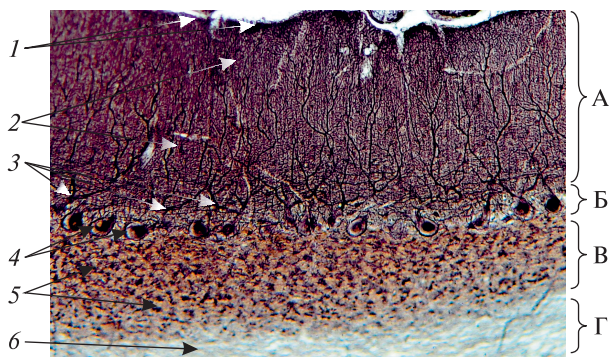
2. На препарате спинного мозга собаки доказательно укажите название частей А и Б и дайте характеристику объектам 1 и 2.



3. Предположите, какой участок нервной системы млекопитающего представлен на гистологическом препарате, и укажите тип нервной клетки и ее частей, указанных стрелками (1–2). Свободная (открытая) поверхность объекта находится в направлении, указанном контурной стрелкой.



4. На гистологическом препарате укажите наименование его частей (А–Г) и объекты, отмеченные стрелками (1–6). Строение какого участка мозга млекопитающих он характеризует?



Ситуационные задачи

Внимание! Требуется аргументировано доказать отстаиваемое положение.

1. В популяции нервных клеток новой коры, гиппокампа и ствола мозга крыс инактивирован ген белка синаптоподина. К нарушению формирования каких структур нейронов указанных областей мозга приведет данное воздействие?

2. К чему приведет перевязка нерва на одинаковом расстоянии от тел формирующих его нейронов и органа мишени?

3. Популяции нейронов новой коры и субгранулярной зоны зубчатой извилины гиппокампа, полученные из мозга взрослых крыс, обработали препаратом, инактивирующим циклины. Будут ли различия в эффектах, в зависимости от типа нейронной популяции?

4. В типичном униполярном нейроне, аксон которого окружен хорошо развитой миелиновой оболочкой, обработке тетродотоксином подверглась только область аксонного холмика. Повлияет ли это воздействие на способность такой клетки к генерации нервного импульса?

5. Осевой цилиндр аксона одного из нейронов заблокирован при помощи вставки из наночастиц. Аксон другого нейрона остался интактен. Затем в область окончания аксонов обоих нейронов добавили фактор роста нерва, увеличив его концентрацию десятикратно. Каких именно эффектов можно при этом ожидать и будут ли различия в зависимости от дизайна эксперимента?

6. Нервная клетка была одновременно подвергнута действию базового красителя (толуидинового синего) и нитрата серебра (считать, что оба эти вещества оказались эффективными в отношении связывания со структурами нейрона). В каких частях нейрона можно ожидать ко-локализации данных меток?

Ответы на вопросы раздела

Тест

№ варианта	Номер вопроса теста									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	4	2, 4, 5	1, 5	1, 3	1, 2, 4	3, 4	1, 3, 5	1, 2	2, 3	1, 4, 5
2	3	1, 4	3, 5	1, 4, 5	1, 2, 3	1, 2, 5	1, 3	3	1, 4	3, 5

Термины

1 – нейрон; 2 – тельце Кахаля; 3 – вещество Ниссля (тигроид); 4 – нейрофиламенты; 5 – аксон; 6 – дендрит; 7 – дендритные шипики; 8 – аксонный холмик; 9 – клетки Гольджи I типа; 10 – вставочные нейроны (интернейроны).

Препараты

1. Нейроны спинного мозга собаки (серебрение по Кахалю), объектив $\times 100$:
1 – нейрофибриллы отростков; 2 – нейрофибриллы тела нейрона; 3 – ядро; 4 – ядрышко; 5 – тело нейрона (перикарион); 6 – отросток нейрона (вероятно аксон); 7 – отросток нейрона (вероятно дендрит); 8 – отростки нервных клеток в составе серого вещества мозга.

Объект А – нейрон (окрашивается солями серебра), объект Б – внеклеточное пространство, не содержащее тел нервных клеток. Нейрофибриллы располагаются не только в теле, но и в отростках нейронов, образуя структурный каркас клетки. Начальный сегмент отростка 6 расширен сильнее, нежели для отростка 7, поэтому он с большей вероятностью представляет собой аксон. Представленные клетки относятся к мультиполярным вставочным нейронам (их отростки не выходят за пределы спинного мозга).

2. Спинной мозг собаки (фрагмент) (импрегнация серебром), объектив $\times 40$:
1 – тела нейронов (мультиполярных); 2 – нервные волокна.

Часть А – серое вещество, содержащее тела нервных клеток, часть Б – белое вещество, лишенное тел нейронов и содержащее нервные волокна (отростки нервных клеток).

3. Кора больших полушарий собаки (фрагмент) (импрегнация серебром), объектив $\times 10$:

1 – тела гигантских пирамидных клеток (V слой новой коры); 2 – апикальные дендриты пирамидных клеток.

Видно упорядоченное, послойное расположение тел нервных клеток, в том числе крупных, пирамидальной формы, как это характерно для коры больших полушарий мозга млекопитающих. Апикальный дендрит направлен под прямым углом к поверхности коры (ее положение совпадает с верхним краем препарата), а аксон устремляется в нижележащие участки белого вещества.

4. Мозжечок собаки (фрагмент) (импрегнация серебром), объектив ×10:

1 — поверхность коры; 2 — нейроны молекулярного слоя; 3 — проксимальные участки дендритного дерева нейронов Пуркинье; 4 — тела нейронов Пуркинье; 5 — тела зернистых нейронов; 6 — волокна белого вещества.

Часть А — молекулярный слой, Б — слой клеток Пуркинье, В — зернистый слой, Г — белое вещество.

На препарате отчетливо видна многослойная организация участка ткани, начиная от поверхности и заканчивая областью, не содержащей тел нейронов, т. е. белым веществом. В пределах нервной системы такое строение характерно для участков коры больших полушарий и мозжечка. Однако в состав коры входят многочисленные пирамидальные нейроны, отсутствующие в поле зрения данного препарата. С другой стороны, в нем массово представлены нейроны с хорошо развитым, ветвящимся дендритным деревом и крупным телом, т. е. морфологической картиной, характерной для клеток Пуркинье *мозжечка*.

Ситуационные задачи

1. Белок синаптоподин связан с формированием шипикового аппарата, а его отсутствие делает это невозможным. Однако шипики дендритов хорошо развиты среди нейронов коры больших полушарий и мозжечка. В то же время для нейронов ствола мозга они несвойственны. Следовательно, можно ожидать уменьшения числа шипиков среди клеток новой коры и гиппокампа и неизменность морфологии клеток ствола мозга.

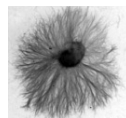
2. Перевязка нерва может привести к его набуханию, связанного с блокировкой переноса веществ в аксоплазме (*аксонного транспорта*). При этом набухание выше места перевязки связано с ограничением anterogradного (от тела к отростку), а ниже — retrogradного (от отростка к телу) транспорта.

3. Циклины являются необходимым компонентом комплекса циклин—циклинзависимая протеинкиназа, определяющего вхождение клеток в митоз (так называемый MPF-фактор). Следовательно, его инактивация делает невозможными клеточные деления. Для большинства нейронов коры взрослого организма это не будет иметь никакого значения, так как они входят в состав тканей статического типа (хромосомы в ядрах нервных клеток не обнаруживаются). Однако нервные клетки субгранулярной зоны зубчатой извилины гиппокампа обладают способностью к делению и во взрослом состоянии («возрастной» нейрогенез), а значит, указанное воздействие лишит их такой возможности, «уравняв» с другими нервными клетками.

4. Область аксонного холмика традиционно считается местом начальной генерации нервного импульса, а ее мембрана насыщена потенциал-чувствительными Na-каналами, блокатором которых выступает тетродотоксин.

Вместе с тем область первого перехвата Ранвье содержит на порядок больше потенциал-чувствительных Na-каналов, что в сочетании с развитой миелиновой оболочкой (по условиям задачи) делает его равноправным участником, отвечающим за генерацию нервного импульса. Таким образом, можно предположить, что указанное воздействие не будет иметь решающего значения в отношении формирования электрических сигналов нейрона.

5. Действие фактора роста нервов связано с активацией тирозинкиназных рецепторов, стимулирующих в том числе образование ген-регуляторных белков, или его захватом и ретроградным транспортом в сомю. Результатом будет интенсификация роста отростков нервной клетки (см. рис., по Бодмер и др. (Bodmer et al.), 2009).



Очевидно, что блокада осевого цилиндра делает невозможным доставку ни самого фактора роста нервов, ни активируемых им вторичных посредников (ген-регуляторных белков) в область сомы, а следовательно, должно нивелировать эффекты такой обработки.

6. Базофильные красители хорошо окрашивают гранулы внеядерной РНК и связанные с ними рибосомы (вещество Ниссля). Эти компоненты нейрона широко представлены в теле и начальных отделах дендритов нейрона, но почти отсутствуют в аксоне (за исключением расширенных нервных окончаний), который не содержит рибосом. Импрегнация серебром позволяет выявить промежуточные филаменты цитоплазмы, из которых организованы нейрофибриллы, формирующие внутренний каркас нейрона, а следовательно встречаются как в теле, так и во всех типах его отростков (дендритах и аксоне).

II. КЛЕТКИ НЕЙРОГЛИИ

Глия (от. греч. *glia* — клей) представляет собой совокупность ненервных (часто говорят о вспомогательных) клеток нервной ткани. Глиальные клетки очень плотно окружают нейроны, заполняя пространство между ними и капиллярами нервной ткани. Общее количество клеток глии в головном мозге человека составляет ~85 млрд (согласно более ранним данным ~140 млрд), что примерно соответствует числу составляющих ее нейронов. Традиционно в руководствах по нейроанатомии приводятся сведения о том, что объем нейроглии в центральной нервной системе человека (головном и спинном мозге) составляет, по разным оценкам, от 40 до 50 % ее общего объема, а количество клеток глии превышает число нейронов примерно в 10 раз. Последнее утверждение справедливо лишь в отношении эволюционно древних участков мозга — базальных ганглиев конечного мозга и ствола головного мозга, где соотношение числа нервных и глиальных клеток составляет 1 : 11,35. В коре больших полушарий оно снижается до 1 : 3,72 (1 : 1,48 отдельно для серого вещества), а в мозжечке и вовсе равняется 1 : 0,23 — число нейронов превышает количество глиальных клеток (69,03 против 16,04 млрд клеток соответственно)¹.

Размеры глиальных элементов примерно в 3—4 раза меньше размеров нервных клеток (рис. 15). Их число увеличивается с возрастом, поскольку в отличие от большинства нейронов клетки глии сохраняют способность к делению и во взрослом организме.

Клетки глии были описаны немецким паталогом Рудольфом Вирховым (Rudolf Virchow, 1821—1902) в 1846 г. (детализировано им же в работах 1856 и 1958 гг.), он и предложил использовать термин «нейроглия» к структурам, «скрепляющим» нейронную часть ткани головного и спинного мозга и придающим ей целостную форму.

¹Подсчет «точного» количества клеток в составе мозга человека являлся весьма «рискованным» мероприятием на протяжении всей истории нейрофизиологии. См., например, статью von Bartheld, C. S., Bahney, J., Herculano-Houzel, S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting // J. Comp. Neurol. 2016. Vol. 524 (18). P. 3865—3895.

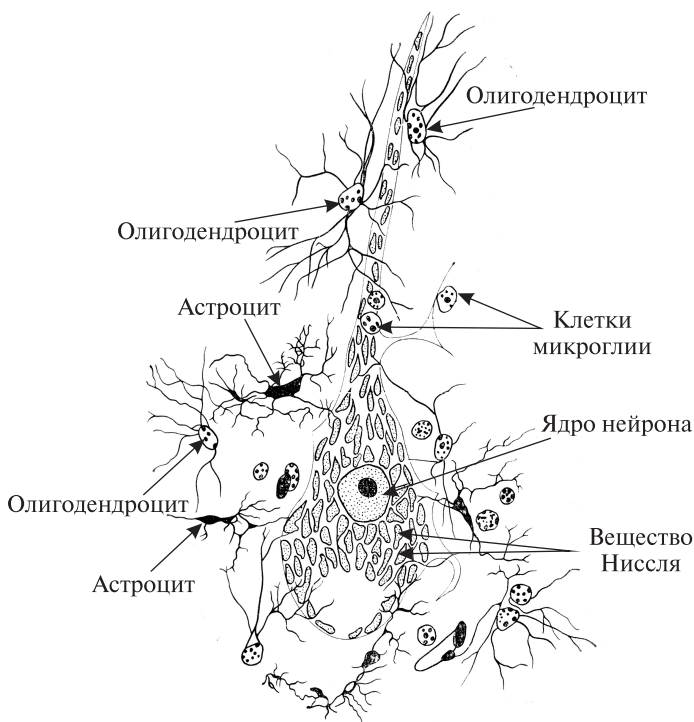


Рис. 15. Пирамидальный нейрон в окружении клеток глии
(по Шаде и Форду, 1976)

Глиальные клетки, за исключением условий *in vitro*, не способны генерировать распространяющиеся нервные импульсы (потенциалы действия), что автоматически поставило их в «подчиненное» положение по отношению к нейронам в большинстве работ нейрофизиологической направленности. Начиная со второй половины XIX века за ними прочно закрепились «вспомогательные» функции, обеспечивающие надлежащее функционирование нервных клеток, — опорная, трофическая, барьерная, разграничительная, секреторная, защитная, репаративная.

Однако благодаря исследованиям С. Куффлера (S. Kuffler), начатым им в 60-х гг. XX в., нейроглия признается в качестве активного участника процессов возбуждения, торможения и распространения нервных импульсов по отросткам нервных клеток, межклеточных взаимодействий.

ТИПЫ ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Основной морфологической чертой, отличающей клетки глии от нейронов, является отсутствие у них структуры типа аксона, т. е. в случае наличия у них отростков они относятся к структурам изополярного типа. Отростки глии очень тонкие, меньше 1 мкм в диаметре. Клетки глии окружены щелевидным (около 20 нм) внеклеточным пространством. Нейроны и глия взрослого организма обычно не образуют друг с другом специализированных, предназначенных для передачи сигналов, контактов (химических синапсов). В то же время между собой клетки глии связаны посредством щелевого соединения (подробное описание строения таких контактов дано в главе III).

Плазматическая мембрана клеток глии содержит целый спектр ионных каналов (калиевой проводимости, потенциал-чувствительные натриевые и калиевые, хлорные), транспортеров как для ионов натрия, калия, протонов и бикарбоната, так и для глутамата, ГАМК, глицина, т. е. нейромедиаторов, выбрасываемых нейронами при синаптической передаче. Кроме того, она несет на себе и многочисленные рецепторы к самым разным нейромедиаторам.

Глиальные клетки (рис. 16) у позвоночных подразделяются на две большие группы (подробное описание клеток, их составляющих, дано ниже):

- **макроглия**, представленная *астроглией*, *олигодендроглией* и *эпендимой*;
- **микроглия**, включающая *глиальные макрофаги*.

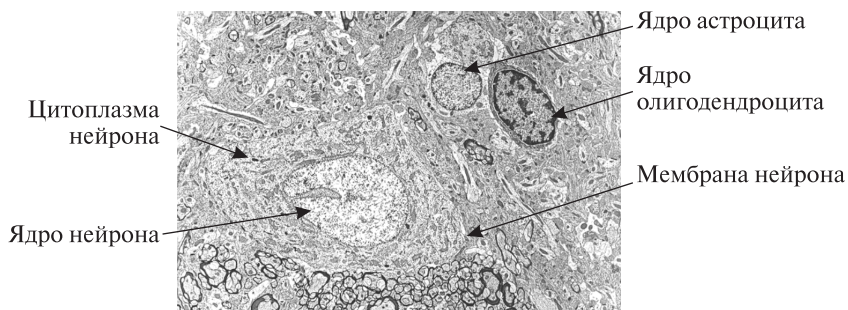


Рис. 16. Нейрон и примыкающие к нему клетки нейроглии (по Спаецк (Spasek), 2018)

Наиболее распространенными являются олигодендроциты (45–75 % в зависимости от области мозга), затем следуют астроциты (19–40 %) и клетки микроглии (10 % и меньше).

Астроцитарная глия (от греч. *astron* — звезда) содержит многочислен- ные, отходящие в радиальном направлении от тела, отростки. Количе- ство цитоплазмы в них невелико, но она содержит все основные орга- неллы, рассеянные в том числе (например, митохондрии) и по извитым выростам тела клетки. Ядро крупное, неправильной овальной формы. В местах расположения нейронов (серое вещество) астроциты ветвят- ся сильнее, по сравнению с состоящим из волокон белым веществом мозга (рис. 17). Экспрессируют так называемый кислый фибрилляр- ный белок глии (*glial fibrillary acidic protein, GFAP*), относящийся к бел- кам промежуточных филаментов и выступающим в качестве молеку- лярного маркера астроцитов (его визуализация возможна при помощи связывающихся с ним флуоресцентных антител).

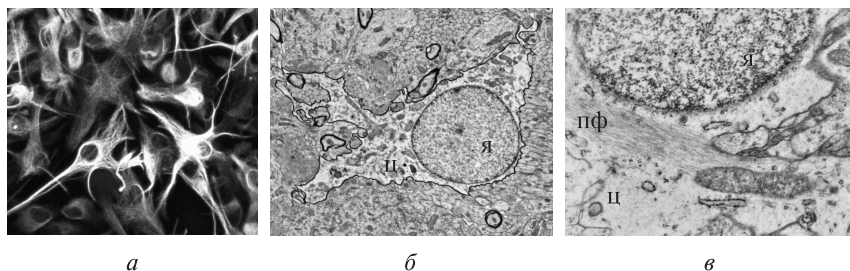


Рис. 17. Астроциты:

- а* — морфология астроцитов (помечены флуоресцентным красителем);
- б* — протоплазматический астроцит (границы клетки выделены на фотографии при помощи туши); *в* — фиброзный астроцит (фрагмент, содержащий ядро (я) и пучок промежуточных филаментов (пф) в цитоплазме (ц) (*а* — по Кэндел и др. (Kandel et al.), 2000; *б, в* — по Спэсек (Spasek), 2018)

В зависимости от формы клеток, выявляемой при их окрашивании, астроцитарная глия делится на два основных типа:

- **протоплазматические** астроциты — широко представлены в участ- ках серого вещества мозга позвоночных, располагаясь в области сомы и дендритов нейронов, а также области синаптических контактов. Диа- метр их перикариона — 15–20 мкм. От тела отходят короткие и широ- кие отростки. Гранулярная сеть развита слабо, а цитоплазма содержит относительно небольшое количество фибриллярного материала — ми- кротрубочек и промежуточных филаментов;
- **фиброзные** астроциты — преимущественно локализованы в пуч- ках миелинизированных волокон белого вещества мозга. Размер (диа- метр) перикариона составляет 10–20 мкм. Многочисленные длинные

отростки дихотомически ветвятся и содержат большое количество пучков промежуточных волокон, как правило, в ущерб другим органеллам.

Переплетающиеся отростки астроцитов заполняют пространство между телами и отростками нейронов, образуя трехмерный опорный каркас (опорный аппарат) мозга. Длинные отростки клеток астроцитарной глии контактируют как с нейронами, так и с капиллярами мозга. Это единственные клетки, располагающиеся между телами нервных клеток и сосудами микроциркуляторного русла. Они являются основой *гематоэнцефалического барьера* (подробнее о его характеристиках см. с. 67–71). Кроме того, астроциты формируют клеточные мостики между капиллярами и эпендимной выстилкой полостей желудочков мозга. Короткие отростки волокнистых астроцитов контактируют с мягкой мозговой оболочкой, формируя *краевую глию*.

В чувствительных, симпатических и парасимпатических ганглиях периферической нервной системы описаны плоские по форме *сателлитные клетки глии* (мантийные глиоциты), скопления которых полностью окружают тела нервных клеток (как правило, каждую индивидуально или кластер из 2–3 нейронов), заключая их в своеобразный футляр (см. рис. 10). Мантийные глиоциты по своему происхождению (от клеток нервного гребня), особенностям строения, характеру взаимодействия с нейронами сходны с олигодендроцитами (шванновскими клетками), а по выполняемым функциям (обеспечение микроокружения нейрона) близки к астроцитам.

Эпендимные клетки (от греч. *ependyma* – верхняя одежда), или **эпендимоциты**, образуют выстилку стенки центрального канала спинного мозга и желудочков головного мозга. Эти умеренно полярные клетки с телом вытянутой формы содержат на апикальном (свободном, обращенном в полость канала или желудочка) конце реснички (рис. 18), биение которых способствует циркуляции спинномозговой жидкости (ликвора). От их базального конца отходит направляющийся вглубь мозга отросток, имеющий различную длину и степень ветвления. Некоторые из таких ветвей вступают в контакт с отростками других глиальных клеток.

Некоторые эпендимные клетки, расположенные в области стенки третьего желудочка мозга, – *танициты* (составляют ок. 0,6 % от общего числа клеток боковой стенки) – простирают свои отростки глубоко к ядрам гипоталамуса. Считается, что они участвуют в передаче сигналов от ликвора к нейронам.

Олигодендроглия (от греч. *oligos* – немногочисленный и *dendron* – дерево) относится к *малоотростчатой глии*, клетки которой (*олигодендроциты*) по размерам уступают астроцитам, округлой формы и со-

держат небольшие ядра, интенсивно окрашиваемые базофильными красителями (рис. 19). Число их протоплазматических отростков значительно меньше в сравнении с астроцитами, что собственно и обусловило их наименование.

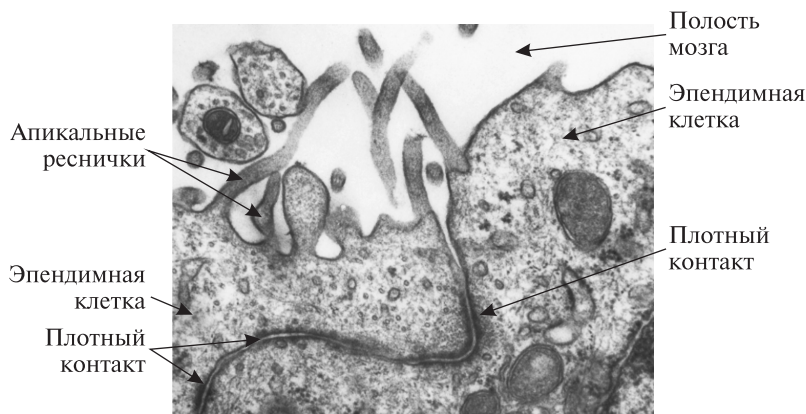


Рис. 18. Контактирующие эпендимные клетки (по Спацек (Spacek), 2018)

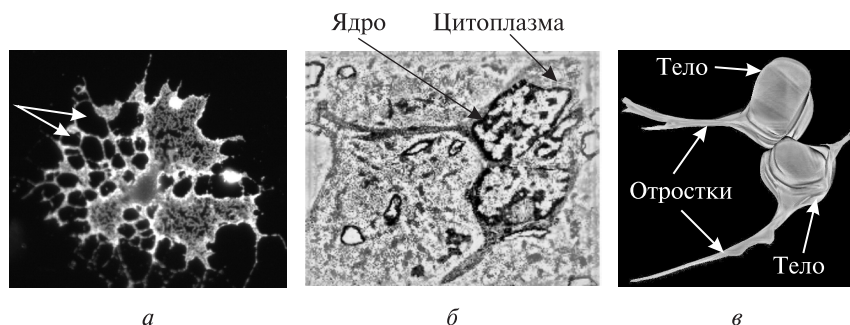


Рис. 19. Олигодендроциты:

a – морфология олигодендроцита (помечены флуоресцентным красителем, стрелки указывают на места расположения отростков нейронов (нервных волокон)); *б* – рядом расположенные олигодендроциты; *в* – трехмерная реконструкция клеток, представленных в части *б* рисунка (*a* – по Кэндел и др. (Kandel et al.), 2000; *б, в* – по Спацек (Spacek), 2018)

Олигодендроциты более многочисленны в белом веществе мозга, где они располагаются между находящимися там в большом количестве

нервными волокнами (*интерфасцикулярные клетки*), хотя и в составе серого вещества они также представлены достаточно широко (*глиоциты — сателлиты*). Помимо центральной нервной системы они широко распространены и на периферии, где известны как **шванновские клетки** (*леммоциты*). Олигодендроциты образуют как миелиновые (мякотные), так и безмиелиновые оболочки аксонов (подробнее смотри ниже).

Существуют особые типы глиальных клеток, играющих важную роль в ходе онтогенетического развития центральной нервной системы у млекопитающих. Это так называемые *радиальные глиальные клетки*, образующие пути миграции нервных клеток (вдоль своих отростков) через толщу спинного мозга, мозжечка и даже сетчатки глаза к своему месту назначения (рис. 20). В ЦНС взрослых животных к ним крайне близки *клетки Бергмана* мозжечка и *клетки Мюллера* сетчатки.



Рис. 20. Миграция нейрона по отростку глиальной клетки (по Хейттен и др. (Hatten et al.), 1986)

Клетки микроглии представлены *глиальными макрофагами* — мелкими клетками с малым количеством цитоплазмы, тонкими неветвящимися отростками и максимальной среди клеток глии базофилией (рис. 21). Ядра разнообразны по форме и содержат ядрышко. Равномерно распределены в пределах участков мозга. Способны к активному перемещению, скорость которого оценивается в 300 мкм/ч, и фагоцитозу поврежденной ткани, а также продукции *ламинина* (наравне с астроцитами), одного из белков внеклеточного матрикса, способствующего росту аксона.

Клетки микроглии способны менять свою форму в зависимости от своей **функциональной активности**, что позволяет выделить ряд их морфологических типов: *ветвящиеся* (в состоянии покоя, в неповрежденных участках мозга), *активированные* или *реактивированные*, *нефагоцитирующие*, *фагоцитирующие* клетки микроглии и *мозговые макрофаги*, характеризующиеся амебовидной формой, изменения которой обусловлены последовательными этапами фагоцитоза, связанного с поглощением чужеродных агентов, в том числе фрагментов собственных поврежденных клеток.

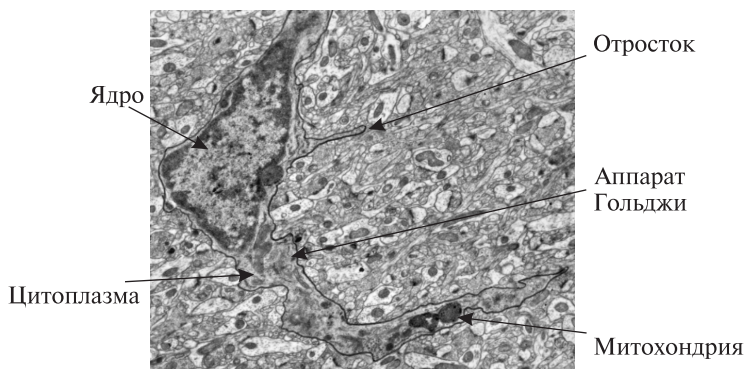


Рис. 21. Клетка микроглии головного мозга (по Спацек (Spasek), 2018): границы клетки выделены на фотографии при помощи туши

Отдельные популяции микроглиальных клеток (*периваскулярные* и *юкставаскулярные*) преимущественно сосредоточены в непосредственной близости или контактируют с базальной пластиной кровеносных сосудов (капилляров) мозга. В отличие от основных клеток микроглии предшественниками периваскулярной, но не юкставаскулярной микроглии служат клетки костного мозга.

Микроглия имеет мезенхимное происхождение (мононуклеарные клетки кровеносных островков желточного мешка), роднящее их с макрофагами периферической крови. Они колонизируют развивающиеся области мозга до формирования гематоэнцефалического барьера.

МИЕЛИНОВАЯ ОБОЛОЧКА ОТРОСТКОВ НЕЙРОНА

Длинные отростки нервных клеток (аксоны) заключены в липопротеидную (*миелиновую*) оболочку, обладающую высоким электрическим сопротивлением и способствующую электрической изоляции аксонов друг от друга. Обычно эта оболочка начинается, с небольшим отступлением, вблизи тела нейрона и заканчивается на расстоянии в 1–2 мкм от расширенного синаптического окончания отростка.

В центральной нервной системе **миелин** (его первое описание дано Р. Вирховым в 1854 г.) образуется клетками олигодендроглии, а в периферической — шванновскими клетками. Химическая природа миелина периферической и центральной нервной системы несколько различна. Сухая масса миелина составляет 60 % от его общего веса, а оставшаяся

часть (ок. 40 %) приходится на долю воды. В сухом веществе преобладают липиды (60–75 %), придающие ему светлую окраску, что в свою очередь позволило именовать участки мозга, содержащие большое число покрытых миелином отростков нервных клеток, **белым веществом**. Оставшаяся часть приходится на долю белка (15–25 %). Основу липидного компонента составляет *галактоцереброзид*, а также придающий миелиновой оболочке прочность *сфингомиелин*, с его вплетающимися углеводными цепями, и *холестерол*, необходимый для образования миелина. Белковая составляющая представлена основным белком миелина (*myelin basic protein*, MBP), гликопротеином миелина олигодендроцитов (*myelin oligodendrocyte protein*, MOG), протеолипидным белком (*proteolipid protein*, PLP) и нулевым белком миелина (*myelin protein zero*, MPZ или P0). Белковые компоненты миелиновой оболочки формируют переплетающуюся сеть фибрилл, создавая ее опорный каркас.

В разных участках нервной системы (центральной либо периферической) в состав миелиновой оболочки включаются различные белки. В частности, MOG является специфическим компонентом ЦНС, равно как и PLP, обнаруживаемый в составе миелина периферической нервной системы лишь в незначительных количествах, где он замещен MPZ.

Миелиновая оболочка аксона не является сплошной, простирающейся на всю длину нервного волокна. Она прерывается промежутками, называемыми **перехватами Ранвье**, существующими как в центральной, так и периферической нервной системе, равномерно расположенными по ходу аксона (рис. 22). В случае ветвления отростка отхождение от него отдельных ветвей обычно приходится на место перехвата Ранвье, соответствующего месту смыкания двух шванновских клеток, образующих миелиновую оболочку аксонов периферической нервной системы.

Отдельные шванновские клетки покрывают примерно 100 мкм длины аксона. Несложно подсчитать, что в случае его длины в 1 м, как, например, в отношении блуждающего нерва человека, общее число шванновских клеток, окружающих отросток нейрона, составит ок. 10 тыс.

Размеры перехвата Ранвье могут варьировать от 0,5 мкм у толстых (10–15 мкм в диаметре) до 2,5 мкм у тонких (3–10 мкм в диаметре) нервных волокон. В местах окончания миелиновой оболочки крупных аксонов отмечается небольшое, примерно на треть диаметра, сужение нейрита. Напротив, в центральных участках перехвата Ранвье диаметр аксона несколько увеличен по сравнению с миелинизированными участками. Следует понимать, что в области перехвата мембрана нейрона полностью не обнажена. Ее окружают пальцевидные выпячивания (отростки), образуемые сходящимися мембранами шванновских клеток, оставляющие,



Рис. 22. Электронномикроскопическая фотография перехвата Ранвье (по Шаде и Форду, 1976): размер калибровочной метки (справа) — 1 мкм

тем не менее, щелевидные участки пространства между собой и поверхностью аксона. Для перехватов Ранвье центральной нервной системы характерно присутствие контактирующих с аксоном отростков астроцитов.

В свое время П. Шрагером и соавторами (P. Shrager et al., 1985) было высказано предположение, что натриевые каналы, которыми чрезвычайно насыщены перехваты Ранвье, переносятся к ним от астроцитов.

За формирование миелиновой оболочки нервных волокон периферической нервной системы отвечают шванновские клетки, путем многократного обертывания их отростков вокруг аксона. Содержащаяся в отростках шванновских клеток цитоплазма почти полностью выдавливается из них в ходе такого обертывания (рис. 23).

В результате все цитоплазматические компоненты (органеллы) сосредоточены вблизи ядра шванновской клетки, занимающего периферическое положение, а также в дистальных и проксимальных концах пластин миелина. В процессе обертывания может формироваться более 100 (в крупных волокнах до 300) спиральных слоев, образующих пластинчатую структуру нормального миелина. При этом каждая последующая пластина перекрывает предыдущую дистально и проксимально, т. е. они «накладываются» друг на друга и по толщине, и по длине отростка, как это отчетливо видно в местах контакта соседних шванновских клеток в области перехватов Ранвье (рис. 22 и 23).

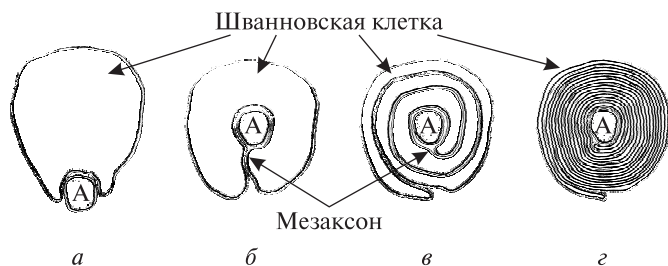


Рис. 23. Схема образования миелиновой оболочки (а–г) вокруг аксона (А) (по Шаде и Форду, 1976)

Зоны разрешения наслоений (расхождение пластин) миелина, в которых миелиновые пластины как бы «отклеились» друг от друга и разошлись в стороны, называются насечками миелина или *насечками Шмидта – Лантермана*. Они хорошо заметны в виде тонких косых полос при анализе продольных срезов периферических нервов, но не встречаются в покрытых миелином отростках нейронов центральной нервной системы. Формируемые при этом «карманы» цитоплазмы используются как коммуникационные пути между слоями миелина, служат депо Ca^{2+} , играют трофическую роль (рис. 24).

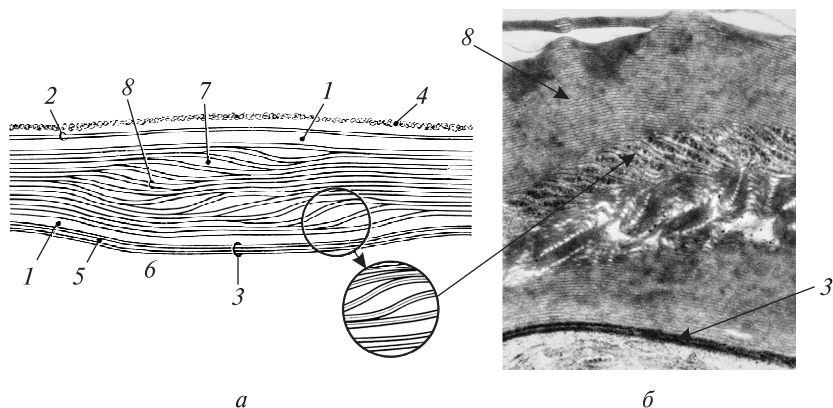


Рис. 24. Схема строения (а) и микрофотография (б) насечки Шмидта – Лантермана (а, по Шаде и Форду, 1976; б, по Спэцек (Spasek), 2018):
 1 — цитоплазма шванновской клетки; 2 — мембрана шванновской клетки;
 3 — мембрана аксона с примыкающей к ней мембраной шванновской клетки;
 4 — базальная мембрана; 5 — промежуток между мембранами аксона и шванновской клетки; 6 — аксоплазма; 7 — щель между пластинами миелина;
 8 — пластина миелина

В отличие от периферических нервов, перехваты Ранвье в центральной нервной системе не столь многочисленны. Миелиновые оболочки ее аксонов также многослойны, но образованы олигодендроцитами (рис. 25).

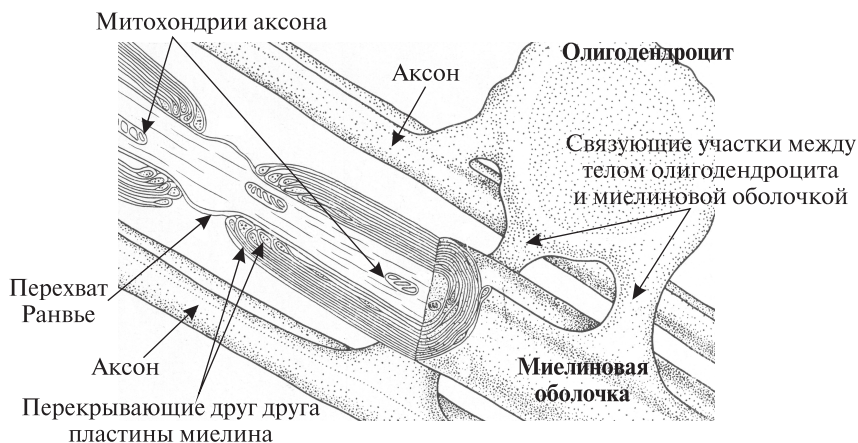


Рис. 25. Схема связи олигодендроглии с миелиновыми оболочками нескольких аксонов (по Шаде и Форду, 1976)

Одна глиальная клетка может участвовать в формировании миелиновой оболочки вокруг нескольких соседних аксонов, а следовательно, для образования полной многослойной обкладки нейрита в данном участке белого вещества необходимо несколько клеток глии.

Не исключено, что в ряде описываемых случаев различные «дефекты» миелиновой оболочки (насечки миелина) представляют просто артефакт приготовления препарата нерва. В частности, Дж. Робертсон (J. Robertson, 1958) обнаружил, что при значительном растяжении нервов насечки не образуются, а использование для выделения нервов солевых растворов приводит к увеличению числа таких структур в препаратах волокон.

НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА

Отросток нейрона, окруженный (покрытый) глиальной оболочкой и обеспечивающий проведение нервного импульса, получил название **нервного волокна**. Они составляют основу периферической нервной системы и формируют проводящие пути (белое вещество) в ЦНС. Раз-

меры нервного волокна могут колебаться от 0,5 до 1500 и выше мкм, а длина, как уже неоднократно упоминалось, превышать 1 м. Собственно отросток нейрона в составе нервного волокна именуется *осевым цилиндром*, а совокупность нервных волокон (пучки), при участии соединительной ткани, образует **нервы** (рис. 26).

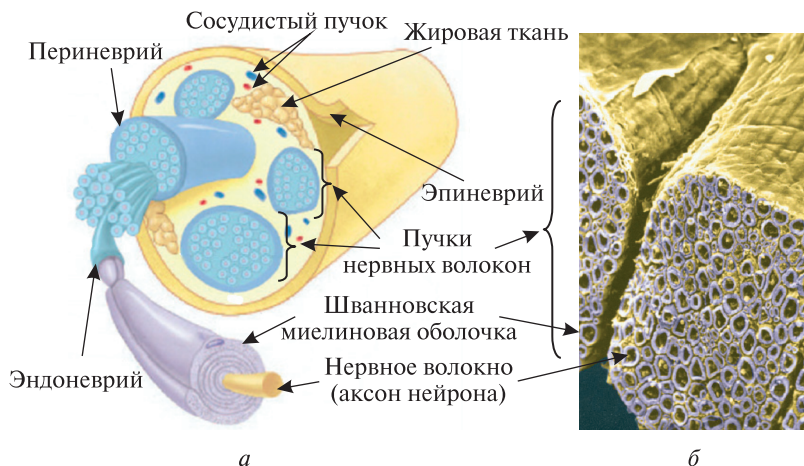


Рис. 26. Схема организации (а) и поперечный разрез (б) нерва (по Ван де Грааф (Van De Graaff), 2002)

Таким образом, нерв оказывается окруженным общей соединительнотканной оболочкой — *эпиневрием*, удерживающей внутри себя пучки (группы) нервных волокон, каждый из которых покрыт *периневрием*. От него вглубь пучка отходят тонкие прослойки, окружающие отдельные нервные волокна и состоящие из базальной пластинки, единичных фибробластов и пучков коллагеновых волокон — *эндоневрий*.

В составе зрительного нерва человека насчитывается свыше 1 млн нервных волокон, при среднем их количестве в 1–10 тыс. для большинства смешанных нервов. При этом ряд нервов беспозвоночных содержат всего несколько нервных волокон.

Основным *качественным структурным критерием*, отличающим нервные волокна друг от друга, является наличие вокруг них миелиновой оболочки. Согласно этому критерию различают:

- **безмякотные (немиелинизированные)** нервные волокна — к ним относятся постганглионарные волокна автономной (вегетативной) нервной системы. Они также связаны со шванновскими клетками, будучи погруженными в их вдавление. В результате клеточная оболочка шван-

новской клетки образует одиночный спиральный слой вокруг каждого участка аксона, а цепочка леммоцитов сопровождает такой отросток на всем его протяжении, вплоть до нервного окончания.

Как следствие, нейрит оказывается «подвешенным» в складке «удвоенной» оболочки (плазмалеммы), т. е. ее дубликатуры, шванновской клетки — *мезаксоне* (см. рис. 23). Одна шванновская клетка образует такую оболочку вокруг одного или ряда (3—4, а местами и свыше 20) аксонов. В последнем случае нервное волокно (*пучки Ремака*) состоит из нескольких осевых цилиндров, «подвешенных» на одном мезаксоне (рис. 27);

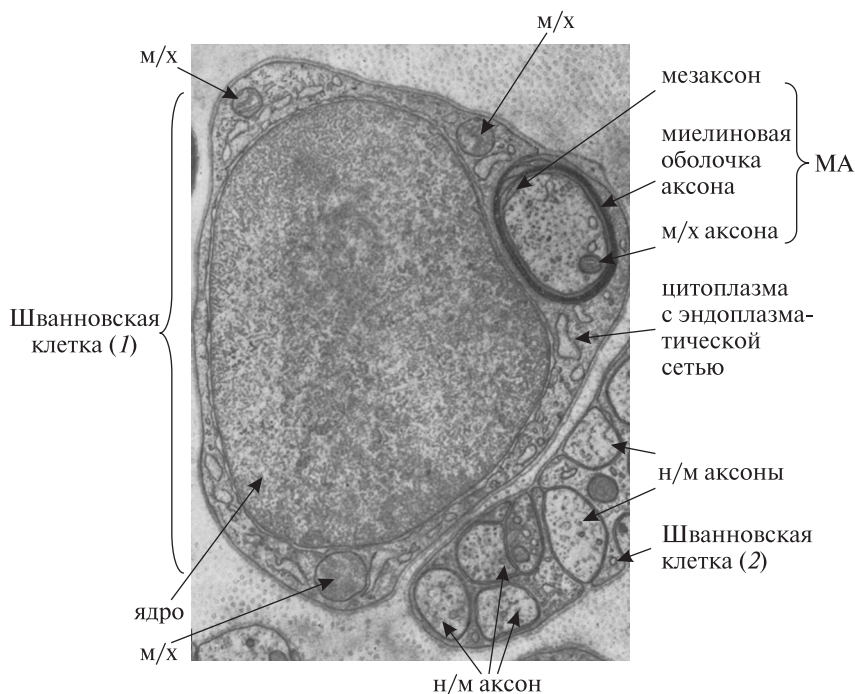


Рис. 27. Поперечный срез миелинизированного волокна (аксон соматического нейрона) и группы немиелинизированных волокон (аксоны нейронов автономной нервной системы) (по Шаде и Форду, 1976): м/х — митохондрия; н/м — немиелинизированный (аксон); МА — миелинизированный аксон

Ряд литературных источников различает отдельно *миелиновую оболочку*, представляющую собой спирально закрученные вокруг друг друга слои плазмалеммы отростка (выступа) шванновской клетки, и *шван-*

новскую оболочку, состоящую из собственно тела шванновской клетки, подковообразно огибающего аксон или тело нейрона, также заключая последние в своеобразный глиальный футляр. С этих позиций безмякотные нервные волокна окружены только шванновской, а миякотные — и шванновской, и миелиновой оболочками. В англоязычной литературе образующие миелиновую оболочку шванновские клетки называются миелинизирующими (*myelinating Schwann cells*), а те, которые образуют одиночный спиральный слой вокруг аксона, — немиелинизирующими (*nonmyelinating Schwann cells*).

• **миякотные (миелинизированные)** нервные волокна — определяются в составе как периферической, так и центральной нервной системы. Их осевой цилиндр всегда окружен *собственной* миелиновой оболочкой, переходящей в тело примыкающей к ней шванновской клетки, т. е. один мезаксон служит для фиксации одного миякотного волокна (подробное описание строения миякотного волокна дано в предыдущем разделе).

Традиционно считается, что нервные волокна беспозвоночных лишены миелиновой оболочки. Однако подобные ей чехлы, окружающие отростки нервных клеток и состоящие из множественных слоев плазмалеммы, отмечены у олигохет и ракообразных. При этом, в отличие от круговых перехватов Ранвье, перехваты таких миелин-подобных оболочек формируют «пятна», оставляя непокрытым лишь один сектор кругового участка плазматической мембраны аксона.

Другим морфологическим критерием, относящимся скорее к *количественным характеристикам* и позволяющим различать нервные волокна, является их *толщина*. В сочетании с наличием у них миелиновой оболочки, определяющей скорость проведения нервного импульса (скорость распространения прямо пропорциональна диаметру волокна — с утолщением аксона она увеличивается и всегда выше в миелинизированных волокнах при сравнении отростков одинаковой толщины), различают следующие основные группы нервных волокон (*физиологическая классификация нервных волокон млекопитающих* по Эрлангеру — Гассеру, 1939):

• **А-волокна** — миелинизированные, в зависимости от диаметра (1–22 мкм) и функциональных характеристик подразделяются:

— на А α , средним диаметром 15 мкм и средней скоростью проведения 100 м/с (70–120 м/с), относимых к первичным афферентам мышечных веретен и двигательным волокнам скелетных мышц;

— А β , средним диаметром 8 мкм и средней скоростью проведения 50 м/с (30–70 м/с), относимых к кожным афферентам прикосновения и давления;

– **Aγ**, средним диаметром 5 мкм и средней скоростью проведения 20 м/с (15–30 м/с), относимых к двигательным волокнам мышечных веретен;

– **Aδ**, средним диаметром <3 мкм и средней скоростью проведения 15 м/с (12–30 м/с), относимых к кожным афферентам температуры и боли;

• **В-волокна** – миелинизированные, средним диаметром 3 мкм (1–3,5 мкм) и средней скоростью проведения 7 м/с (3–18 м/с), представляющие преимущественно преганглионарные волокна автономной нервной системы;

• **С-волокна** – немиелинизированные, средним диаметром 1 мкм (0,5–2 мкм) и средней скоростью проведения 1 м/с (0,5–2 м/с), представляющие постганглионарные волокна автономной нервной системы и кожные афференты боли.

Существуют и другие физиологические классификации нервных волокон, например *классификация Ллойда – Ханта*, также основанные на их разделении по диаметру и скорости передачи нервного импульса.

Увеличение скорости проведения с ростом диаметра нервного волокна, т. е. площади поперечного сечения аксона, объясняется снижением продольного сопротивления аксоплазмы электрическому току за счет увеличения количества параллельных путей его протекания. Более высокая скорость передачи нервного импульса в миелинизированных волокнах связана с тем, что электрические потенциалы распространяются через межперехватные участки практически мгновенно и без потерь в амплитуде – волна возбуждения «перескакивает» от одного перехвата Ранвье к другому (*сальтаторное проведение*). В результате задержка в проведении возбуждения происходит только в перехватах, где и наблюдается генерация нервного импульса. В безмякотных волокнах фактически любой участок плазмалеммы, примыкающий к месту возникновения начального нервного импульса, становится источником его новой генерации (в противном случае сигнал угаснет из-за потерь, связанных с сопротивлением аксоплазмы и плазмалеммы аксона). Очевидно, что число таких участков на единицу длины аксона больше, нежели перехватов Ранвье, разделенных промежутком в ~100 мкм, а следовательно, и временные потери, связанные с возникновением нервных импульсов и приводящие к задержке передачи возбуждения, выше.

В результате существует две базовые стратегии увеличения скорости передачи электрических сигналов нейронами – образование миелиновой оболочки (позвоночные) и увеличение диаметра нервного волокна, связанных с формированием *гигантских аксонов* (беспозвоночные). Было подсчитано, что при условии отсутствия миелиновой оболочки, окружа-

ющей волокна в зрительном нерве человека, для проведения нервного импульса с той же скоростью, его толщина, за счет роста диаметра аксонов, должна была бы составить 30 см (!) вместо имеющихся 3 мм. Примечательно, но самая высокая из измеренных скоростей передачи нервного импульса отмечена для *Marsupenaeus japonicus* (японской тигровой креветки) — до 200 м/с (при максимальной скорости в 100–120 м/с для миелинизированных волокон млекопитающих), аксоны которой, справедливости ради, окружены миелин-подобной оболочкой.

Функциональный критерий также положен в основу разделения нервов:

- на **чувствительные** (афферентные) — содержат только *центростремительные волокна*, несущие нервные импульсы от периферии (рецепторов) к центральной нервной системе;
- **двигательные** — содержат *центробежные волокна*, несущие нервные импульсы к рабочей периферии (мышцам и железам) от центральной нервной системы;

Необходимо подчеркнуть, что понятие «двигательный нерв» есть определенная условность, принятая научным сообществом. В действительности такие нервы содержат и чувствительные (центростремительные волокна). В случае двигательных нервов, управляющих работой поперечно-полосатой мускулатуры, речь идет о проприоцептивных чувствительных волокнах, несущих информацию о текущей степени растяжения мышцы, сухожилий, связок и т. п. Без такого канала обратной афферентации (обратной связи) нормальная работа двигательных систем была бы невозможна. Однако волокон других видов чувствительности, кроме проприоцептивной, в них нет, что, собственно, и дает повод отнести такие нервы к двигательным образованиям.

- **смешанные** — включают в свой состав как центростремительные, так и центробежные волокна.

Различные анатомические классификации, применимые в основном к нервам позвоночных, основаны на *топографическом принципе*.

В зависимости от **места отхождения** нервов различают:

- **черепные** — 12 пар, отходящих от базальной поверхности головного мозга (за исключением блокового нерва, IV пары);
- **спинномозговые** — 31 пара, отходящая от боковых поверхностей спинного мозга.

По **характеру иннервируемых органов** выделяют:

- **соматические** нервы — чувствительная и двигательная иннервация стенки тела, состоящая из поперечно-полосатой мускулатуры. Дополнительно, по расположению к поверхности тела, различают:

— *кожные* нервы, содержащие в своем составе чувствительные и вегетативные волокна;

— *мышечные* нервы, содержащие чувствительные, двигательные и вегетативные волокна;

• **вегетативные (автономные)** нервы — иннервация гладкой мускулатуры внутренних органов, а также их сенсорная иннервация. Они разделяются:

— на *преганглионарные* нервы, состоящие из отростков первых двигательных (преганглионарных) нейронов, тела которых расположены в составе центральных симпатических (промежуточные ядра боковых рогов симпатического столба спинного мозга, $C_{VIII}-L_{II}$) или парасимпатических (ствол мозга, крестцовые парасимпатические, $S_{II}-S_{IV}$) ядер;

— *постганглионарные* нервы, сформированные отростками вторых двигательных (постганглионарных) нейронов, тела которых находятся в составе симпатических пара- и превертебральных, а также парасимпатических интрамуральных ганглиев.

В зависимости от особенностей строения (топография ядер, длина отростков и т. п.) каждое из таких волокон может быть дополнительно отнесено к *симпатическому* или *парасимпатическому*.

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Все участки паренхимы мозга заполнены нейронами и их отростками, глией и элементами сосудистой системы (капиллярами) (рис. 28).

Единственное свободное пространство в ткани мозга представлено щелевидными участками, шириной ок. 20 нм, оно фактически заключено между мембранами глиальных клеток и между глиальными клетками и стенкой капилляра (периваскулярное пространство). На долю такого пространства приходится примерно 1/5 часть от общего объема мозга. Основным структурным элементом нервной ткани между нейроном и сосудистым руслом является астроцит, формирующий характерные отростки, так называемые «ножки», охватывающие до 85 % поверхности капилляров.

Среди клеток глии, окружающей центральные нейроны, 90 % составляют олигодендроциты, а оставшиеся 10 % — астроциты, в то время как перикапиллярная глия содержит 70 % олигодендроцитов и 30 % астроцитов.

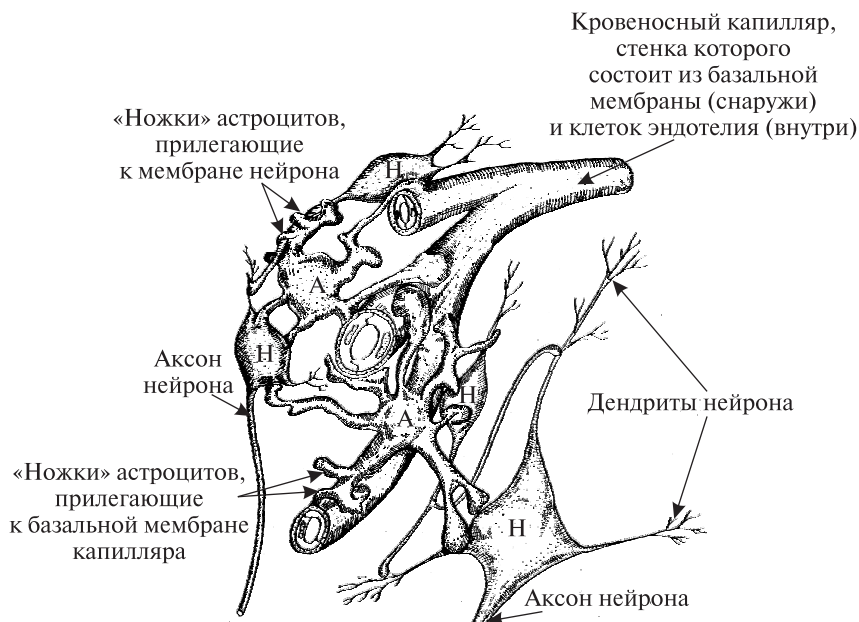


Рис. 28. Взаимоотношения между клетками нервной ткани и кровеносными капиллярами в мозге (по Шаде и Форду, 1976):
Н — нейроны (тела); А — астроциты (тела)

Таким образом, имеется два возможных пути переноса веществ между сосудами и нервными клетками — по извилистым межклеточным пространствам и по цитоплазме астроцита, что требует дополнительного пересечения плазматической мембраны, а, следовательно, и специализированных для такого переноса трансмембранных систем. В этом случае клетки глии служат связующим звеном между нейроном и капилляром, обеспечивая поступление питательных веществ и удаление продуктов метаболизма, как минимум дополняя обмен, идущий через межклеточное пространство.

Известно, что внеклеточный отек мозга развивается нечасто, а при экспериментальном отеке жидкость локализуется в глиальных клетках, что свидетельствует о роли астроцитов в ее переносе. Клетки глии, как это уже отмечалось, связаны друг с другом посредством щелевых соединений, позволяющих переносить вещества с молекулярной массой даже порядка 1000 Да по цепочке связанных таким образом клеток. Кроме того, «использование» межклеточного пространства в качестве транспортных путей существенно ограничивается формированием плотных

контактов между клетками, препятствующих свободному перемещению даже мелких молекул, в том числе и воды.

С другой стороны, само поступление растворенных в крови веществ в периваскулярное пространство определяется состоянием стенки капилляра. Края эндотелиальных клеток капилляров мозга перекрывают друг друга и соединены посредством *плотных контактов* (рис. 29). В результате между ними не существует промежутков, а растворенные в крови компоненты «вынуждены» проникать в периваскулярные пространства транзитом через эндотелиальные клетки и подлежащую базальную мембрану. Как следствие — формируется *гематоэнцефалический барьер*, препятствующий свободному проникновению в ткань мозга большинства растворенных в крови веществ. Фактически гематоэнцефалический барьер включает в себя эндотелиальные клетки капилляров, встроенные в базальную мембрану капилляров перициты и астроциты.

Еще П. Эрлих (P. Ehrlich, 1854—1915) в 1885 г. показал, что введение в вену анилиновых красителей приводит к окраске всех тканей тела, но не затрагивает ткань мозга, что явилось первым экспериментальным указанием на существование гематоэнцефалического барьера (термин предложен М. Левандовским (M. Lewandowsky, 1876—1916) в 1900 г.).

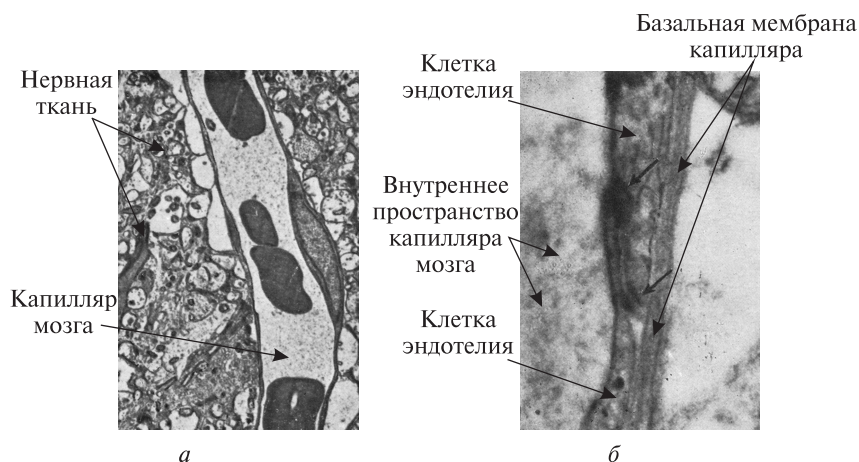


Рис. 29. Капилляр в мозге крысы (а) и строение гематоэнцефалического барьера (б) (по Шаде и Форду, 1976): места формирования плотных контактов, в области перекрытия краев эндотелиальных клеток, указаны стрелками без подписи (б)

Он оказывается относительно легко проницаем для мелких полярных (вода) и гидрофобных (кислород, углекислый газ) молекул, в то время как перемещение крупных (молекулярная масса свыше 200 Да) или гидрофильных молекул, а также крупных белковых комплексов, бактерий и т. п. оказывается резко ограниченным. Перенос необходимых продуктов нормального метаболизма нейронов (глюкоза, аминокислоты) осуществляется при помощи специализированных транспортных белков.

Не следует, однако, преувеличивать возможности этого барьера, особенно в отношении ряда патогенов. В частности, *Toxoplasma gondii*, вызывающая токсоплазмоз, *Treponema pallidum*, возбудитель сифилиса, спирохеты рода *Borrelia*, некоторые виды стрептококков, ответственные за развитие болезни Лайма и менингита, способны пересекать гематоэнцефалический барьер. Это становится возможным за счет действия выделяемых ими цитотоксинов, выступающих в качестве разобщителей плотных контактов.

Некоторые участки сосудистого русла головного мозга не имеют такого барьера — капилляры крыши третьего и четвертого желудочков, а также шишковидной железы (эпифиза), что позволяет выделяемому ей мелатонину попадать прямо в сосудистое русло.

По всей видимости, наличие контакта астроцитов со стенкой капилляра является необходимым условием для формирования гематоэнцефалического барьера — формирование полноценных плотных контактов между эндотелиальными клетками происходит лишь в присутствии астроцитов, как свидетельствуют результаты опытов по их совместному и раздельному культивированию. Не стоит рассматривать астроциты только в качестве пассивного элемента гематоэнцефалического барьера, обеспечивающих лишь односторонний поток веществ из кровеносного русла к нейронам. Известно, что изменение электрической активности нейронов приводит к модификации ионного окружения в окружающем их внеклеточном пространстве. Такие локальные сдвиги гомеостаза могут служить триггерами реакций, приводящих к высвобождению клетками глии, в том числе и в области их отростков, контактирующих с капилляром, целой группы биологически активных компонентов (например, монооксида азота), способных влиять на эндотелиальные клетки сосудистого русла. Таким образом, нейронная активность приводит к местному расширению кровеносных сосудов, что увеличивает кровоснабжение данного участка мозга.

Сходным с гематоэнцефалическим барьером образом организован и *гематоцереброспинальный* (гематоликворный) барьер, ограничивающий неконтролируемое перемещение растворенных компонентов меж-

ду полостями желудочков мозга, заполненных спинномозговой жидкостью и кровеносным руслом. Во всех четырех желудочках головного мозга млекопитающих и человека имеется скопление (ядро) капилляров, окруженных эпителиальными клетками (слой которых продолжается в слой эпендимных клеток) и утратившими соединительную ткань — *хороидные сплетения*, ответственные за выработку cerebro-спинальной (спинномозговой) жидкости. Эти модифицированные, не содержащие ресничек, клетки эпендимы (*хороидные эпендимоциты*) на своих апикальных, обращенных в сторону желудочков, участках, формируют плотные межклеточные контакты, и составляющие основу гематоцереброспинального барьера.

Приведенные факты свидетельствуют, что клетки глии являются не просто структурными компонентами, «обслуживающими» истинные клетки мозга (нейроны), а активными участниками нервных процессов, обеспечивающими прямое влияние на нервные клетки и выполняемые ими функции.

Контрольные вопросы

1. Классификация клеток глии.
2. Строение и функции астроцитов.
3. Шванновские клетки и образование миелиновой оболочки.
4. Особенности организации миелиновых волокон в ЦНС.
5. Строение и классификация нервных волокон.
6. Структурная организация гематоэнцефалического барьера.

Тестовые задания

Внимание! При ответе требуется указать **все** правильные варианты ответа на вопрос.

Вариант 1

1. Общее число клеток глии в мозге человека примерно равно: 1. 100 млн 2. 85 млрд 3. 200 млрд 4. 5 млрд 5. 1000 млрд	2. К клеткам макроглии относятся: 1. Астроциты 2. Олигодендроциты 3. Шванновские клетки 4. Глиальные макрофаги 5. Моноциты
--	--

3. Миелиновая оболочка: 1. Сплошная, на протяжении всей длины аксона 2. Окружает аксоны нейронов 3. Образована при участии астроцитов 4. Содержит цереброзиды 5. Содержит нулевой белок	7. Эпиневрий: 1. Окружает нерв 2. Окружает пучок нервных волокон 3. Окружает одиночное нервное волокно 4. Окружает аксон 5. Образован соединительной тканью
4. Перехваты Ранвье: 1. Встречаются каждые 100 мкм длины аксона 2. Встречаются каждый 1 мкм длины аксона 3. Длинной от 1 до 2 мкм 4. Длинной от 10 до 20 мкм	8. А-волокна млекопитающих: 1. Миелинизированы 2. Немиелинизированы 3. Диаметр ~15 мкм 4. Диаметр ~1,5 мкм 5. Скорость проведения импульса максимальна среди всех волокон 6. Скорость проведения импульса минимальна среди всех волокон
5. Аналоги олигодендроцитов в периферической нервной системе — это: 1. Фиброзные астроциты 2. Протоплазматические астроциты 3. Эпендимоциты 4. Шванновские клетки 5. Клетки Бергмана 6. Глиальные макрофаги	9. Двигательные нервы: 1. Содержат отростки мотонейронов 2. Содержат отростки нейронов проприоцептивной чувствительности 3. Иннервируют спинальные ганглии 4. Иннервируют мышцы стенки тела 5. Отходят только от спинного мозга
6. Миграционные пути в развивающемся мозжечке образуют: 1. Радиальные клетки глии 2. Клетки Мюллера 3. Клетки Бергмана 4. Клетки Кахаля 5. Клетки Люгаро 6. Клетки Гольджи	10. Гематоэнцефалический барьер: 1. Образован за счет плотных контактов между клетками эндотелия сосудов 2. Характерен лишь для спинного мозга 3. Характерен лишь для головного мозга 4. Образован при участии астроцитов 5. Обладает абсолютной непроницаемостью для любых патогенов

Вариант 2

1. Число клеток глии превышает число нейронов в: 1. Базальных ганглиях 2. Коре больших полушарий 3. Стволе мозга 4. Мозжечке	2. К клеткам микроглии относятся: 1. Протоплазматические астроциты 2. Фиброзные астроциты 3. Олигодендроциты 4. Шванновские клетки 5. Глиальные макрофаги 6. Эпендимоциты
---	--

3. Миелиновая оболочка: 1. Содержит сфингомиелин 2. Содержит основной белок 3. Окружает только тело нейрона 4. Прерывается перехватами Ранвье 5. Образована клетками микроглии	7. Эндоневрий: 1. Окружает нерв 2. Окружает пучок нервных волокон 3. Окружает одиночное нервное волокно 4. Окружает аксон 5. Образован соединительной тканью
4. Насечки Шмидта-Лантермана: 1. Структуры плазмалеммы нейрона 2. Структура плазмалеммы нейроглии 3. Находятся в области перехвата Ранвье 4. Зона разряжения наслоений миеллина 5. Встречаются только среди волокон ЦНС	8. С-волокна млекопитающих: 1. Миелинизированы 2. Немиелинизированы 3. Диаметр ~15 мкм 4. Диаметр ~1,5 мкм 5. Скорость проведения импульса максимальна среди всех волокон 6. Скорость проведения импульса минимальна среди всех волокон
5. Аналоги шванновских клеток в ЦНС – это: 1. Фиброзные астроциты 2. Протоплазматические астроциты 3. Олигодендроциты 4. Эпендимоциты 5. Клетки Бергмана 6. Радиальные глиальные клетки	9. Чувствительные нервы: 1. Центробежные 2. Центростремительные 3. Содержат отростки вставочных нейронов 4. Только миелинизированные 5. Только немиелинизированные
6. Миграционные пути в развивающейся ЦНС образуют: 1. Радиальные клетки глии 2. Клетки Пуркинье 3. Клетки Бергмана 4. Клетки Кахаля 5. Клетки Люгаро 6. Клетки Гольджи	10. Гематоэнцефалический барьер относительно легко проницаем для: 1. Мелких (<100 Да) полярных молекул 2. Газов (O ₂ , CO ₂) 3. Крупных (>200 Да) полярных молекул 4. Возбудителей токсоплазмоза 5. Фагоцитов периферической крови

Определения, препараты и ситуационные задачи

Внимание! При ответе на задания раздела требуется аргументировано доказать отстаиваемое положение или привести термин, определение которого представлено.

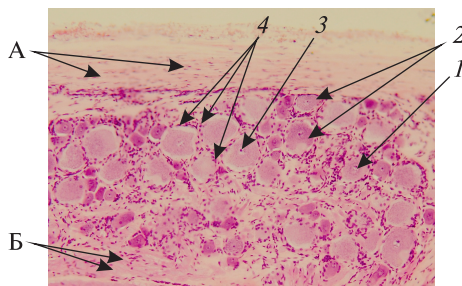
Назовите **термин**.

1. Совокупность ненервных клеток нервной ткани.
2. Клетки, содержащие многочисленные, отходящие в радиальном направлении от тела отростки. Принимают участие в образовании гематоэнцефалического барьера.
3. Умеренно полярные клетки, содержащие реснички на апикальном конце и образующие выстилку желудочков мозга.
4. Клетки, образующие миелиновую оболочку вокруг аксонов в периферической нервной системе.
5. Мелкие клетки с максимальной среди нейроглии базофилией и способностью к активному перемещению.
6. Промежутки миелиновой оболочки, равномерно расположенные по ходу аксона как в центральной, так и периферической нервной системе.
7. Зоны разрежения наслоений миелина, заметные в виде тонких косых полос при анализе продольных срезов периферических нервов. Не встречаются в миелинизированных отростках нейронов ЦНС.
8. Отросток нейрона в составе нервного волокна.
9. Складка, образованная смыкающимися участками плазмалеммы шванновской клетки, на которой «подвешен» аксон в составе миелинизированного нервного волокна.
10. Соединительнотканная оболочка, покрывающая пучки (группу) нервных волокон в составе нерва.

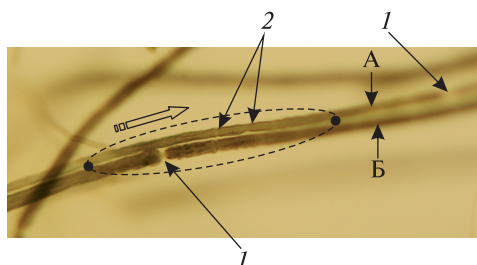
Препараты

Внимание! При ответе на задания раздела требуется дать ответ на вопрос по структуре указанного препарата (микрофотографии).

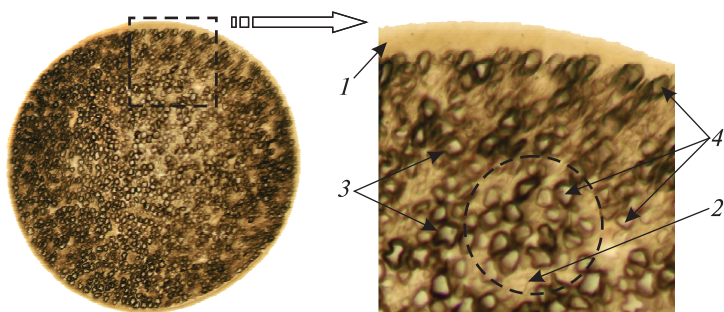
1. На препарате спинального ганглия кошки укажите структуры, обозначенные стрелками (1–4). На основании какого критерия можно сделать вывод о типе клеток, отмеченных 1 и 4? Различаются ли волокна (функционально) в участках А и Б препарата?



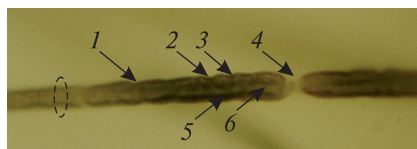
2. На препарате седалищного нерва укажите структуры, обозначенные стрелками (1–2). Для какого из волокон (А или Б) время прохождения нервного импульса на участке между двумя точками будет выше?



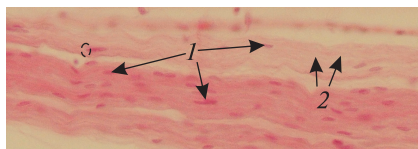
3. Укажите структуры нерва, обозначенные на увеличенной вставке стрелками (1–4). К какому типу нервных волокон он относится? Можно ли указать точное количество составляющих его нервных волокон? Назовите объект, границы которого обозначены пунктиром (круг).



4. Дайте наименование объектов на частях а и б, выделенных пунктиром, какую функцию они выполняют? Укажите наименование структур, отмеченных стрелками (1–6 для а и 1–2 для б). Отличаются ли между собой структуры 1–3 (часть а)? Какие морфологические признаки (помимо окраски препарата и количества структур в поле зрения) отличают части а и б?



а



б

Ситуационные задачи

Внимание! При ответе на задания раздела необходимо аргументированно доказать отстаиваемое положение.

1. В развивающемся участке мозга крыс при помощи лазерной пушки были разрушены все астроциты. К каким изменениям со стороны нервных тканей приведет указанное воздействие?

2. Одно из нервных волокон оказалось поврежденным в ходе эксперимента. Известно, что клетки глии принимают активное участие в репарации таких повреждений. Проанализируйте две электронномикроскопические картины, представленные на рисунке, и укажите, какая из них характеризует поврежденное, а какая интактное волокно.



а



б

3. Развивающийся головной мозг эмбрионов крыс обработан антителами, связывающимися с отростками клеток Бергмана по всей их длине. К каким нарушениям нейрогенеза может привести такое воздействие?

4. Исследование выявило утрату миелиновой оболочки вокруг проприоцептивных волокон, следующих в составе общего нервного тракта с ноцицептивными (болевыми) волокнами кожи. К чему может привести такая ситуация в организме человека и с чем могут быть связаны возможные эффекты?

5. После экспериментальной денервации поперечнополосатой мышцы крыс в половине таких препаратов шванновские клетки были удалены, а в оставшейся части, напротив, сохранены. Вероятно ли восстановление сократительной функции мышцы в этих условиях? К чему приведет внедрение дополнительных шванновских клеток в область неповрежденного нервно-мышечного соединения?

6. Участок нервной ткани обработан препаратом, инактивирующим щелевые соединения. Повлияет ли это воздействие на характер взаимодействия нейронов с клетками глии?

Ответы на вопросы раздела

Тест

№ варианта	Номер вопроса теста									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	1, 2, 3	2, 4, 5	1, 3	4	3	1, 5	1, 3, 5	1, 2, 4	1, 4
2	1, 2, 3	5	1, 2, 4	4	3	1, 3	3, 5	2, 4, 6	2	1, 2, 4

Термины

1 – нейроглия (глия); 2 – астроциты; 3 – эпендимоциты; 4 – шванновские клетки; 5 – глиальные макрофаги; 6 – перехваты Ранвье; 7 – насечки Шмидта – Лантермана; 8 – осевой цилиндр; 9 – мезаксон; 10 – периневрий.

Препараты

1. Спинальный ганглий кошки (окраска гематоксилин – эозин), объектив ×20:

1 – тела чувствительных (псевдоуниполярных) нейронов; 2 – ядро; 3 – ядрышко; 4 – ядра глиальных клеток.

Нейроны значительно превышают по размерам окружающие их сателлитные клетки глии (см. рис. 10). В части А препарата, т. е. занимая *краевое* положение в структуре нервного узла, расположены волокна соединительнотканной капсулы ганглия, окружающей находящиеся внутри него клетки, и выполняющие опорную функцию. В части Б – миелиновые нервные волокна, расположенные *внутри* ганглия, проходя между скоплениями нейронов узла, и представляющие собой отростки псевдоуниполярных клеток спинального (спинномозгового) ганглия.

2. Седалищный нерв лягушки (осмиевая кислота), объектив ×100:

1 – перехват Ранвье; 2 – насечки неврилеммы (Шмидта – Лантермана).

Нервный импульс распространяется через межперехватные участки нервного волокна практически мгновенно и без потерь в амплитуде. Задержка в проведении возбуждения происходит только в перехватах Ранвье, где и происходит генерация нервного импульса (сальтаторное проведение). Следовательно, более «медленным» окажется волокно Б, содержащее на выделенном участке один перехват Ранвье, в то время как волокно А не содержит ни одного такого перехвата. Небольшими различиями в диаметре рассматриваемых волокон можно пренебречь.

3. Поперечный разрез нерва (осмиевая кислота), объектив ×40:

1 – эпиневррий; 2 – периневрий; 3 – эндоневрий; 4 – осевой цилиндр (аксон).

Миелинизированные (миелиновые) нервы содержат в своем составе нервные волокна, окруженные миелиновой оболочкой. Точное количество волокон в нервах небольшого диаметра вполне поддается подсчету. Требуется сосчитать все структуры под номером 4 в пределах внешней оболочки (эпиневрия).

Пунктиром отмечена область нерва, содержащая *пучок нервных волокон* — группу окруженных общей соединительнотканной оболочкой (периневрием) отростков нервных клеток (аксонов).

4. Мякотные (а) и безмякотные (б) нервные волокна (а — осмиевая кислота, б — гематоксилин—эозин), объектив ×40:

а: 1, 2, 3 — насечки неврилеммы; 4 — перехват Ранвье; 5 — осевой цилиндр; б — миелиновая (мякотная) оболочка;

б: 1 — ядра шванновских клеток; 2 — безмякотные волокна.

Пунктиром выделены одиночные нервные волокна. Стрелки 1–3 (а) указывают на однотипные структуры — насечки неврилеммы, которые заметны в виде небольших углублений мякотной оболочки, в отличие от перехвата Ранвье, «открывающего» поверхность аксона. Наличие насечек, перехватов и миелиновой оболочки (а) в противовес ядрам шванновских клеток, примыкающих к поверхности волокна (б), являются морфологическими признаками, отличающими мякотные и безмякотные волокна друг от друга.

Ситуационные задачи

1. При выращивании эндотелиальных, образующих стенку кровеносных капилляров мозга, клеток в отсутствие астроцитов, они редко соединяются друг с другом. В то время как в присутствии астроцитов происходит формирование полноценных плотных контактов между ними. Следовательно, результатом экспериментального воздействия будет нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, поскольку открытыми оказываются неспецифические (по межклеточному пространству) пути переноса веществ из кровеносного русла в интерстиций нервной ткани.

2. Неповрежденное волокно — рисунок к заданию, а, поврежденное — б (по Шаде и Форду, 1976). Об этом свидетельствует увеличение объема цитоплазмы шванновских клеток, пролиферирующих в месте повреждения. Кроме того, в поврежденном волокне наблюдается увеличение промежутков между пластинами миелина, содержащих дополнительные включения цитоплазмы шванновских клеток (в нижней части миелиновой оболочки).

3. Клетки Бергмана (их отростки), как и ряд других глиальных клеток (например, радиальных клеток глии), используются в качестве миграционных путей для перемещения нейробластов в развивающемся мозге млекопитающих. В частности, многослойная организация коры мозжечка является следствием миграции ряда нейробластов к его наружной поверхности и формирования нового герминативного слоя. Разрушение путей миграции приведет к нарушению образования дефинитивной структуры мозжечка.

4. Демиелинизированные волокна могут вступать в аномальные взаимодействия с другими, параллельно следующими аксонами, по механизму *эфантической передачи* (подробнее см. раздел III, с. 120–121). Поскольку ноцицептивные афференты обычно лишены миелиновой оболочки (относятся к немиелинизированным волокнам), возможна генерация в них нервных импульсов волной возбуждения, проходящей по немиелинизированным (согласно условию зада-

чи) волокнам проприоцептивной чувствительности. В результате это может вызвать аномальное чувство боли.

5. Шванновские клетки направляют рост периферических аксонов. Именно по отросткам шванновских клеток ранее поврежденные аксоны могут вновь расти по направлению к своим мишеням. В случае сохранности шванновских клеток можно ожидать полной реиннервации мышцы, в отличие от варианта, связанного с элиминацией. Имплантация шванновских клеток в область неповрежденного нервно-мышечного соединения стимулирует рост телодендрий аксона (*спрутинг*).

6. Клетки глии обычно не образуют электрических синаптических соединений с нейронами, а нейроны с глией, хотя ряд авторов, в частности В. Абудара и соавторы (V. Abudara et al., 2018), и отмечают такую возможность. Теоретически указанное воздействие не должно сказаться, например, на нейрон-глиальных взаимодействиях. Однако надо принять во внимание, что нарушение нейро-нейрональных и глия-глиальных взаимодействий, как следствие нарушения их коммуникации посредством электрических синапсов (щелевых контактов), может привести к модификации взаимосвязи между нейронами и глией, как результат функциональных изменений самих участников такого взаимодействия.

III. СИНАПТИЧЕСКИЕ КОНТАКТЫ

Реакции нейронов во многом предопределяются сигналами, поступающими из межклеточного пространства, т. е. от других клеток нервной ткани или организма, которые и служат источником такой сигнализации. Под влиянием внешних сигналов происходят как изменения электрических свойств мембраны нейронов, разрешающих (облегчающих, затрудняющих или даже делающих невозможным) возникновение нервного импульса, так и различные биохимические превращения внутри клеток, связанные с изменением уровня экспрессии генов, перестройками цитоскелета — клетка реагирует на раздражение. Кроме того, распространяющиеся по межклеточному пространству сигналы регулируют процессы, определяющие выживание нейронов, их способность к дифференцировке, делению (на ранних этапах онтогенеза), функциональную активность или гибель последних.

Несложно видеть, что в подавляющем большинстве случаев, особенно применительно к межклеточной коммуникации в пределах нервной ткани, речь идет о выделении какого-либо химического вещества в пространство, окружающее генерирующую сигнал клетку (тело или отростки), — принцип *гуморальной регуляции*. В последующем именно этот химический компонент будет детектирован структурами (*рецепторами*), поверхностными (мембранными) или глубинными (цитоплазматическими) соседней клетки, способной к восприятию такого сигнала.

Наличие рецепторов является необходимым условием для осуществления коммуникации, основанной на выделении сигнальных молекул во внеклеточное пространство. Вместе с тем они отнюдь не обязательны в случае, когда цитоплазма соседних клеток соединена при помощи специальных контактов (например, щелевых соединений (см. ниже)) или при *синцитиальной* организации клеток. Однако в отличие от первого из приведенных вариантов такое взаимодействие возможно только между клетками одинакового типа и в пределах одной ткани.

В зависимости от расстояния, на которое может переноситься выделяемая во внешнее по отношению к клетке пространство сигнальная молекула, выделяют:

- **эндокринную передачу сигнала:** химическое вещество (*гормон*) попадает в кровеносное русло и вместе с током крови переносится на значительные расстояния, оказывая влияние на клетки-мишени, расположенные в самых разных местах организма;

- **паракринную передачу сигнала:** химическое вещество («тканевой» регулятор, или *парагормон*) выделяется во внеклеточную среду, где оно способно диффундировать на незначительное расстояние, вовлекая в ответную реакцию *совокупность* расположенных рядом клеток;

- **нейронную передачу сигнала:** действие химического вещества (*нейромедиатора* или *нейромодулятора*) ограничено узкой областью специализированного контакта двух взаимодействующих клеток (*синапсом*). Таким образом, в идеализированном случае, в ответную реакцию вовлекается лишь *одна* клетка из множества возможных. В рассмотренном варианте в качестве генерирующей сигнал структуры *всегда* выступает нервная клетка. Объектом ее влияния является другая нервная клетка, клетка мышечной ткани или железистого эпителия.

Следует помнить, что даже длинные отростки нейронов (аксоны) способны к ветвлению, что позволяет одной исходной клетке устанавливать взаимосвязи с множеством клеток-мишеней, часто оказывая различное влияние на каждую из них, несмотря на одинаковое нейромедиаторное обеспечение всех образованных ею синаптических соединений.

Крайне сложно провести четкую границу между разными типами гуморальной сигнализации. Диффузия нейромедиатора часто не ограничивается областью синапса, и он оказывает действие как на рядом расположенные, так и на удаленные клетки. Более того, как тканевые регуляторы, так и гормоны способны к модуляции синаптической передачи за счет изменения параметров и высвобождения нейромедиатора, и его связывания с рецепторами клетки-мишени.

Отметим и *аутокринную* сигнализацию, когда продуцирующая сигнальную молекулу клетка обладает рецепторами к этой самой молекуле, тем самым становясь объектом такой регуляции. Подобного рода взаимоотношения встречаются, например, среди клеток эндотелия (эндотелины), иммунной (интерлейкины) и нервной (пресинаптические ауторецепторы, они активируются при связывании с неинaktivированными в синаптической щели молекулами «собственного» нейромедиатора) систем.

Коммуникация, основанная на выделении химических веществ в жидкие среды организма (кровь, лимфу, тканевую жидкость) довольно часто предполагает перемещение сигнальной молекулы (с током выше-означенных жидкостей или за счет диффузии в них) между занимающими стационарное положение в организме клетками (тканями, органами). С другой стороны, возможна и обратная ситуация, когда клетке приходится перемещаться между фиксированными структурами (другими клетками, элементами внеклеточного матрикса), как это происходит, например, на различных этапах нейрогенеза и последующего синаптогенеза, когда занимаемое в ходе миграции положение нейробласта, характер контакта с окружающими его соседними клетками во многом предопределяет его дальнейшую судьбу. В этих случаях сигнальными молекулами выступают *фиксированные* компоненты, как правило, речь идет о различных протеидах, внеклеточного матрикса или клеточных мембран. Их связывание с мембранными рецепторами клетки-мишени и определяет коммуникацию, основанную на *прямом контакте* между клетками.

В иммунологии выделяют *иммунный синапс*, определяя его как соединение между антиген-несущей клеткой или любой клеткой-мишенью и лимфоцитом. В его основе лежат белки надмолекулярного кластера активации (supramolecular activation cluster, SMAC), регулирующие активацию лимфоцита и управляющие секрецией цитокинов.

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Морфологические структуры, возникающие в местах соприкосновения клеток в тканях, носят название *межклеточных контактов* (рис. 30). Они могут быть классифицированы как на основании выполняемой функции, так и структурных различий между ними. Однако первый подход видится оправданным, поскольку в структурном плане межклеточные соединения принципиально однотипны, основываются на образовании белок-белковых связей.

Функция герметизации отсеков межклеточного пространства между соседними клетками. В результате мелкие водорастворимые молекулы не способны свободно перемещаться во внеклеточном матриксе. Регулируя процессы диффузии, они играют ключевую роль в поддержании полярности клеток, особенно эпителиальных, обеспечивая различия в составе межклеточного пространства по разные стороны от слоя связанных таким образом клеток. Среди клеток нервной ткани эти контакты встречаются, в том числе, в составе миелиновой оболочки, образованной отростками шванновских клеток и олигодендроцитов, обеспечивая прилегание «витков» миелина друг к другу.

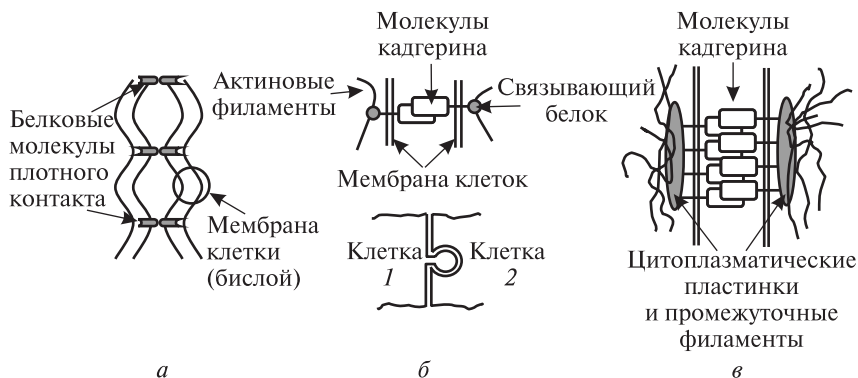


Рис. 30. Упрощенные схемы организации ряда межклеточных контактов: а — плотный контакт; б — слипающий контакт и взаимное расположение мембран соседствующих клеток в межклеточном «замке»; в — десмосома

В организме позвоночных этот тип соединений представлен *плотными контактами* (*tight junction*). Электронно-микроскопические исследования показали, что такие соединения формируют своеобразную ячеистую структуру, выступающие «ребра» которой обеспечивают почти полное слияние наружных слоев соседствующих мембран (рис. 31). Контакты этого типа сформированы посредством связанных друг с другом и обращенных в сторону межклеточного пространства белков плазматической мембраны.

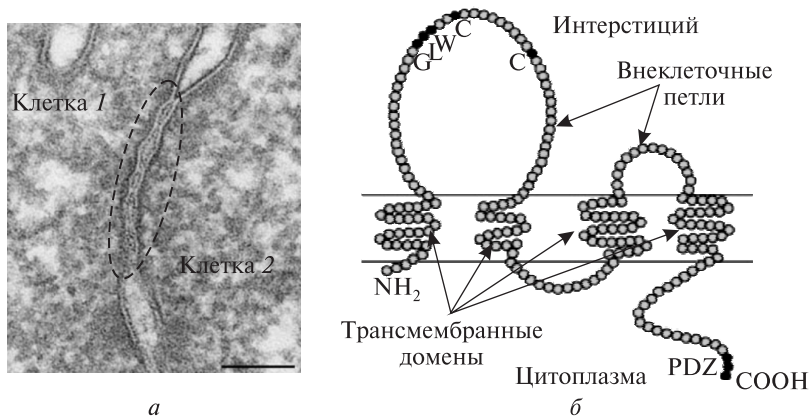


Рис. 31. Плотный контакт в эпителиальных клетках мышцы (а) и мембранная топология клаудина (б) (по Фурусе (Furuse), 2010): область плотного контакта выделена пунктиром, калибровочная линия — 100 нм (а); консервативные последовательности аминокислот — темные круги (б)

Изначально сформировалось две гипотезы относительно природы открытых в 1963 г. плотных контактов. Первая из них, «белковая модель», предполагает связывание противопоставляемых участков мембран за счет белков, относимых к молекулам клеточной адгезии. Вторая, «липидная модель», допускает образование инвертированных липидных мицелл, обеспечивающих непрерывность наружных слоев плазмалеммы в месте контакта. Однако наблюдения, согласно которым помеченные флуоресцентной меткой липиды в мембране одной клетки контакта никогда не обнаруживаются в составе мембраны другой клетки контакта, а также тот факт, что плотные контакты устойчивы к действию детергентов, не подтвердили эту гипотезу.

Белковый компонент плотных контактов можно разделить на три группы, включающие интегральные белки мембраны, белки цитоплазматической бляшки и белки цитоскелета.

Ключевым компонентом *интегральных белков*, составляющим основу плотного контакта, является *клаудин*, относящийся к одноименному семейству белков, включающему свыше 20 представителей (млекопитающие), с молекулярной массой от 21 до 28 кДа, четырьмя трансмембранными доменами, двумя внеклеточными петлями и цитоплазматическими концевыми N- и C-участками. Похожая топология характерна и для двух других белков плотного контакта — *окклюдина* и *трицеллулина*, однако аминокислотная последовательность их и клаудина не гомологичны друг другу. Их молекулы расположены в участках, соседних с контактами, сформированными клаудином, а трицеллулин, кроме того, массивно представлен в областях одновременного соединения трех клеток. В межклеточных участках плотного контакта могут быть представлены белки суперсемейства иммуноглобулинов (JAM-A, JAM4, CAR) и эндотелиальные селективные к клеткам молекулы адгезии (*endothelial cell-selective adhesion molecule*, ESAM).

Со стороны цитоплазмы структурными элементами плотных контактов являются в основном белки суперсемейства мембран-ассоциированных гуанилат киназ (*membrane-associated guanylate kinase*, MAGUK), поддерживающие белки ZO1, ZO2 и ZO3 (от *zonula occludens*, зона (пояс) замыкания), соединенные с C-концевым участком цитоплазматического домена интегральных белков. В свою очередь они взаимодействуют с молекулами *F-актина*, относимого к структурным элементам цитоскелета.

Функция скрепления клеток друг с другом. В результате ткани приобретают механическую прочность, а различные клеточные типы не смешиваются в пределах одного органа (ткани). Такие контакты широко представлены как в пределах разных тканей, так и у различных видов животных.

Наиболее просто устроенными типами подобных соединений являются *простые (рыхлые)* и *промежуточные контакты*, в англоязычной литературе именуемые адгезионными (слипающимися) контактами (*adherens junctions*). В этом случае между плазматическими мембранами соседних клеток имеется щель шириной 10–20 нм, заполненная палочковидными молекулами белка, образующих как бы «мостки» между клетками, кольцеобразно их окружающими (*zonula adherens*, зона (пояс) слипания). Посредством связывающего белка они соединяются с кольцевыми F-актиновыми филаментами внутри клетки, как это характерно для эпителиальных тканей. В нервной ткани слипающиеся контакты по форме часто напоминают миниатюрные пятна (рис. 32). Своеобразной разновидностью таких контактов являются *межклеточные «замки»*, — когда мембраны соседних клеток изгибаются, образуя на поверхности клеток взаимодополняющие складки (выпячивания и соответствующие им впачивания).

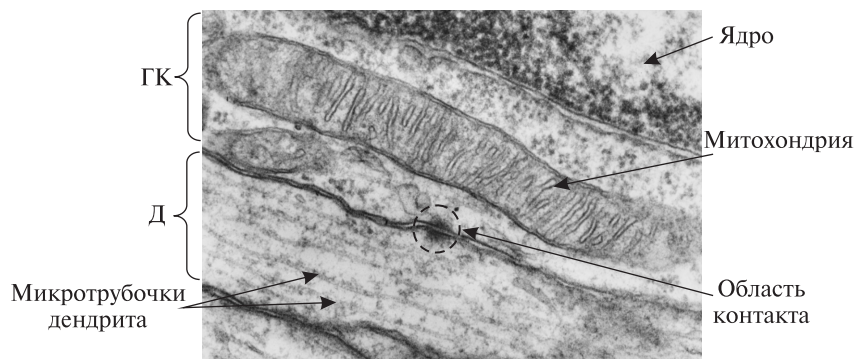


Рис. 32. Слипающийся контакт между гранулярной клеткой (ГК) и дендритом (Д) (по Спацек, 2018)

Благодаря сокращению актиновых филаментов обеспечиваются координированные движения пластов клеток, что имеет большое значение в ходе эмбрионального развития, например при формировании нервной трубки.

Процесс *нейруляции* (образования нервной трубки) начинается с изменения высоты клеток нервной пластинки, занимающей не менее 50 % площади всей эктодермы, и последующего согласованного изменения их формы. Вследствие изменения высоты клеток нервная пластинка утолщается, а в результате согласованного апикального сужения ее клеток (кооперативное сокращение, приводящее к развитию так называемого «кисетного эффекта») пластинка превращается в желобок (рис. 33).

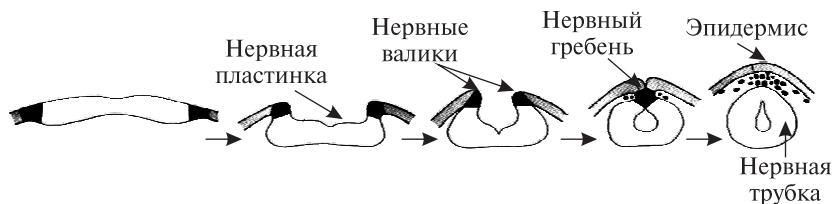


Рис. 33. Схема образования нервной трубки у позвоночных (по Гилберту, 1993): клетки, предшественники нервного гребня, обозначены черным цветом; клетки, предшественники нервной трубки, обозначены белым цветом; клетки, предшественники эпидермиса, обозначены серым цветом

Вскоре после образования ее края утолщаются и движутся вверх, образуя *нервные валики*, а в центре нервной пластинки возникает U-образный *нервный желобок*, разделяющий зародыш на будущие правую и левую половины. Нервные валики приподнимаясь, движутся навстречу друг другу и, в конечном счете, сливаются по срединной линии зародыша. В результате нервная пластинка превращается в лежащую под эктодермальным эпителием *нервную трубку* — закладка ЦНС. Клетки в области, соединяющей этот эпителий с нервной трубкой, являются клетками *нервного гребня*. Позднее эти клетки мигрируют по всему зародышу, давая начало многочисленным клеточным популяциям, в том числе структурам периферической нервной системы.

Одним из белков, образующих структурную основу адгезионного контакта, является **кадгерин**. Семейство *классических кадгеринов* включает около 20 белков, характеризующихся сходной доменной организацией. Их внеклеточный домен разделен на пять повторяющихся субдоменов, каждый из которых содержит Ca^{2+} -связывающие последовательности. Взаимодействие с ионами кальция приводит к изменению конформации, что и предопределяет возможность образования соединения с молекулой кадгерина соседней клетки (рис. 34).

Различные хелаторы ионов Ca (ЭДТА, ЭГТА) широко используются в качестве средств, обеспечивающих диссоциацию клеток в тканях или клеточных культурах.

В отличие от кальций-связывающихся последовательностей внеклеточных доменов другие их участки не обладают высокой степенью консерватизма, что и предопределяет разнообразие кадгеринов (Е-кадгерин или *cdh1*, N-кадгерин или *cdh2* и т. д.) и их адгезивную специфичность (Е-кадгерин связывается с Е-, но не N-кадгерином), лежащую в основе сортировки различных клеточных типов.

микротрубочек способны взаимодействовать с β -катенином и другими кадгерин-связывающимися белками (см. рис. 34).

Другими словами, актиновые компоненты цитоскелета определяют стабильность слипающихся контактов, а регуляторные воздействия, направленные на филаменты актина, модифицируют и межклеточные контакты указанного типа. Так, животные, нокаутные по гену актиновой протеинкиназы C (aPKC), утрачивают слипающиеся контакты в нейроэпителиальных клетках.

Другими белками слипающихся контактов являются **нектины** (начисляется четыре типа), относимые к семейству иммуноглобулин-подобных трансмембранных белков. Их цитоплазматические домены связываются посредством белка *афадина* с молекулами F-актина. Кроме того, взаимодействие афадина и α -катенина указывает на возможность формирования физического контакта между двумя комплексами белков слипающихся контактов (кадгерин — катенин и нектин — афадин). Взаимодействие молекул нектина друг с другом, в отличие от такого для кадгеринов, не носит Ca^{2+} -зависимого характера. Этот тип соединения может быть *гетеротипичным*, когда взаимодействующие нектины соседних клеток относятся к разным типам, и оказывается более прочным в сравнении с *гомотипичным* контактом кадгеринов.

Нектиновые соединения обычно формируются первыми в составе слипающихся контактов при первоначальном соединении клеток (их отростков) друг с другом. В частности, в гиппокампе аксоны его нейронов, экспрессирующие нектин-1, формируют связи с дендритами, экспрессирующими нектин-3, после чего такое соединение «дополнительно» укрепляется кадгеринами.

Десмосомы (термин ввел И. Шаффер, 1920) принципиально не отличаются от описанных выше структур. Они широко представлены среди тканей, испытывающих сильное механическое напряжение, и морфологически разделяются на три участка: внеклеточное ядро, наружная и внутренняя плотность бляшки (рис. 35).

Основу этого типа контакта составляют трансмембранные гликопротеины, относимые к суперсемейству кадгеринов, — *десмоглеины* (4 изоформы у человека, Dsg 1–4) и *десмоколлины* (3 изоформы у человека, Dsc 1–3). Они оба содержат 4 внеклеточных субдомена, сходных с таковыми для кадгеринов и содержащие кальций-связывающие участки, а еще один внеклеточный субдомен (всего их, таким образом, пять) используется для закрепления в мембране (якорный внеклеточный домен). Единственный трансмембранный домен переходит во внутриклеточный якорный домен, также содержащий кадгерин-подобные последовательности, связывающиеся с промежуточными белками (*плакоглобин*

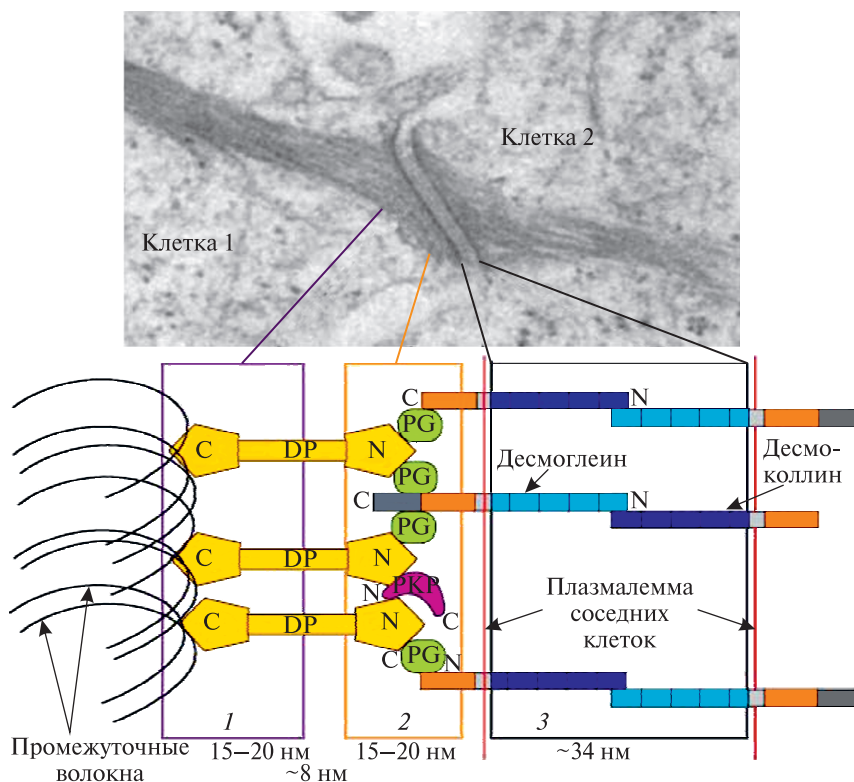


Рис. 35. Структурная организация десмосомы: электронномикроскопическая фотография и схема расположения основных структурных белков (по Делва и др. (Delva et al.), 2009):
 1 – внутренняя; 2 – наружная плотность бляшки; 3 – внеклеточное ядро;
 DP – десмоплакин; PG – плакоглобин; РКР – плакофилин;
 N (C) – NH_2 - и COOH -концевые участки белка

и плакофилин). В свою очередь они контактируют с наиболее распространенным белком десмосомы – десмоплакином, прикрепленным к промежуточным филаментам (нейрофиламентам, если речь идет о нервных клетках), и связующих их с плазматической мембраной.

Десмоплакин относится к плакиновому семейству линкеров, способствующих интеграции актина, микротрубочек и микрофиламентов в единое целое. Плакоглобин и плакофилин относятся к семейству белков armadillo (первоначально открыты как регуляторы полярности в эмбриогенезе у *Drosophilla*), гомологичных катенинам (плакоглобин известен как γ -катенин).

Десмоглеины преимущественно формируют гомотипичные, и десмоколлины — гетеротипичные соединения с выраженной Ca^{2+} -зависимостью. Известны и *полудесмосомы*, обеспечивающие прикрепление пласта клеток к базальной мембране (характерны для эпителиальных клеточных пластов).

Функция коммуникации между клетками как в пределах одной ткани, так и между разными типами тканей. Благодаря этим соединениям осуществляется транспорт веществ и передача сигналов. Они представлены *химическими* и *электрическими* синапсами, поскольку используют одноименные механизмы передачи. Подробные описания этих структур и особенности используемой терминологии даны ниже.

Следует помнить, что соседние клетки могут быть соединены посредством цитоплазматического мостика (перемычки), сформированного вследствие слияния мембран соседствующих клеток или их неполного расхождения в ходе клеточного деления. В результате несколько ядер расположены в сплошной массе цитоплазмы. Такая синцитиальная организация обычно характерна для ранних этапов онтогенеза, но может сохраняться и во взрослом состоянии (симпластическая организация поперечно-полосатой мускулатуры). Известно о существовании таких соединений и между нейронами, в том числе и в пределах коры у млекопитающих.

Цитоплазма растительных клеток соединена посредством **плазмодесм** — специальных каналов, стенки которых образованы цитоплазматической мембраной, общей для контактирующих клеток. Таким образом, создается непрерывность цитоплазмы, что обеспечивает передачу раздражения и передвижение веществ от клетки к клетке, а скрепление клеток друг с другом происходит благодаря *срединной пластинке*, цементирующей клеточные стенки рядом расположенных клеток.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Сегодня считается общепринятым тот факт, что клетки большинства тканей позвоночных и беспозвоночных животных способны контактировать со своими соседями посредством внутриклеточных структур, обладающих низким электрическим сопротивлением. У позвоночных только несколько типов клеток (красные клетки крови, сперматозоиды, скелетные мышцы) в высоко дифференцированном (зрелом) состоянии не формируют контактов с указанными свойствами.

В историческом плане такие соединения впервые охарактеризованы с функциональной точки зрения в 1957 г. в работе Э. Фершпана

и Д. Поттера (Е. Furshpan & D. Potter, 1957), посвященной изучению синаптической передачи в нервной системе речного рака. Обнаруженный ими тип контакта отличался от известных межнейронных соединений с химической передачей сигнала и получил название **электрического (электротонического) синапса**. Морфологические корреляты такого соединения (рис. 36) были обнаружены позднее, в 60-х гг. XX в., при помощи тонкослойной электронной микроскопии и применения техники замораживания – скалывания. Участки межклеточных соединений, обеспечивающих электрическое соединение соседних клеток, получили название **щелевых контактов** (англ. *gap junction*).

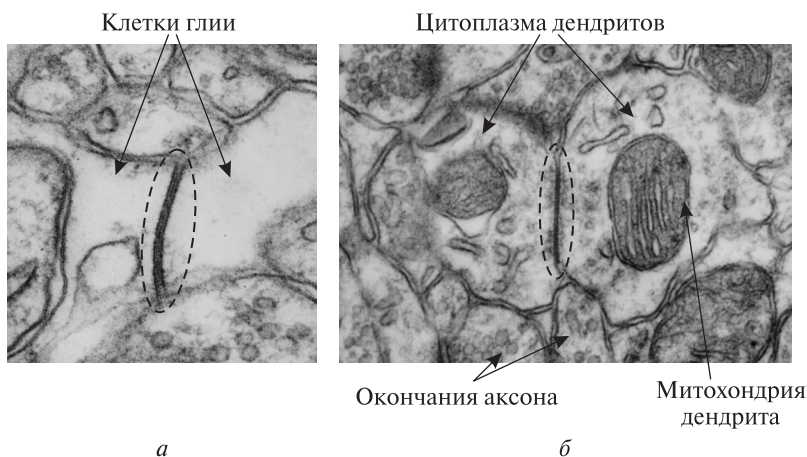


Рис. 36. Щелевые соединения (отмечены пунктиром) между клетками глии (а) и дендритами двух нейронов (б) (по Спацек (Spacek), 2018)

В последующем выяснилось, что такой тип соединений встречается не только между клетками нервной, но и других тканей, где они известны под терминами *nexus* (сердечная мышца), *macula communicans* (гладкие мышцы, клетки эпителия).

Термин «*gap junction*» представляет собой оксиморон, впервые использованный в работе Ревела и Карновского (J. Revel & M. Karnovsky, 1967) для описания визуализированного ими при помощи солей лантана соединения клеток — «...a minute gap between external leaflets...» («...малая щель между наружными слоями...»), — представлявших, по мнению авторов, структурные корреляты электрических соединений, описанных Э. Фершпаном и Д. Поттером.

Электронномикроскопические исследования показали наличие характерных частиц в протоплазматической и комплементарных им углуб-

лений в эктоплазматической областях щелевого контакта (рис. 37). Этот электронноплотный материал проникает через щель, обеспечивая контакт в области плотного прилегания соседствующих мембран, будучи представленным почти во всех типах животных тканей. При этом размеры щели между внешними слоями плазмалеммы определялись от 2 до 4 нм, а общая толщина такого соединения — 15–19 нм. Уже начиная с самых ранних работ отмечено различие в размерах щели у беспозвоночных (3–4 нм) и позвоночных (2–3 нм).

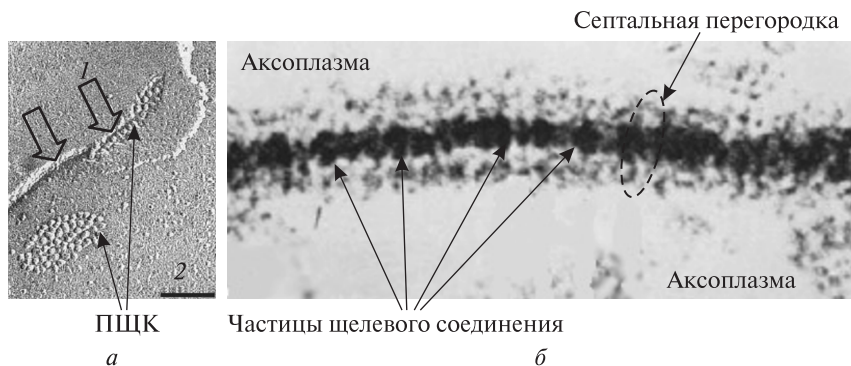


Рис. 37. Частицы щелевых соединений:

а — пластинки щелевых контактов (ПЩК) между нейронами *Helisoma* в культуре (по Гатри и др. (Guthrie et al.), 1994). Контакт сформирован между нейроном (1), содержащим эктоплазматические (Е) и дендритом (2), включающим протоплазматические (Р) частицы скола. Участки соприкосновения мембран отмечены контурными стрелками. Калибровочная линия — 250 нм; *б* — электронноплотные частицы в области септальных соединений латерального гигантского аксона речного рака *Cambarus clarkii* (по Перакча (Peracchia), 1973)

Дальнейшие работы показали присутствие в этих местах специфических мембранных субъединиц (от нескольких единиц до тысяч в области контакта), расположение которых упорядочено и носит гексагональный или октогональный характер (рис. 38). Расстояние между центрами таких соседних структур составляет 8–11 нм (8–9 нм для позвоночных, 10–11 нм для беспозвоночных), а их общая, измеренная от края до края, длина варьирует от 15 до 25 нм вне зависимости от видовой принадлежности.

Они получили название *коннексонов* (от англ. *connection* — соединение). Таким образом, в формировании щелевого контакта принимает участие два коннексона, состыкованные своими торцевыми участками в межклеточном пространстве. Коннексон, входящий в состав щелево-

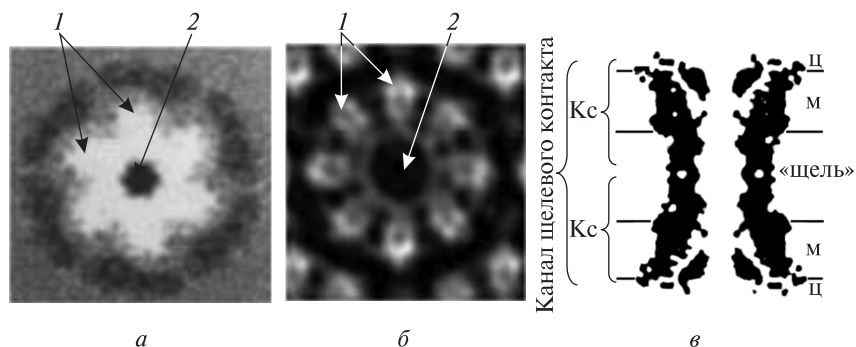


Рис. 38. Строение частиц щелевого контакта по данным электронной микроскопии (а — по Штауффер и др. (Stauffer et al.), 1991; б — по Ошима и др. (Oshima et al.), 2016) и рентгеноструктурного анализа (в — по Майд и др. (Maeda et al.), 2009): 1 — субъединицы; 2 — пора; Кс — коннексон; ц — цитоплазма; м — мембрана

го контакта, образует цилиндр с центрально расположенной водяной порой и фактически представляет собой *полуканал щелевого контакта*.

В начальных работах различали щелевые соединения А и В типов, определенные для позвоночных и беспозвоночных организмов соответственно. Следует указать, что даже в пределах одного препарата имелись различия между структурами его щелевых соединений, обусловленные фиксацией коннексонов в разных конформациях (различных формах, определяющих их переход из открытого состояния в закрытое, так называемых *gating states*). Кроме того, существуют различия между разными электронномикроскопическими препаратами щелевых контактов как для одного вида, так и для разных видов, определяемые, помимо прочего (*gating state*), особенностями их изготовления, интерпретации данных и т. п.

Использование как различных методов электронной микроскопии, так и других методик структурной биологии (атомно-силовая микроскопия, рентгеноструктурный анализ) позволили с высоким разрешением (несколько ангстрем, Å) установить трехмерную структуру канала щелевого контакта (рис. 39).

Первое подобное изображение было получено в 1980 г. и характеризовало структуру щелевого соединения клеток печени млекопитающих.

Коннексон представляет собой полый цилиндр, стенки которого сформированы шестью белковыми субъединицами, расположенными вокруг центральной водной поры. Они способны смещаться относительно друг друга, контролируя, таким образом, проницаемость коннексона (рис. 40).



Рис. 39. Структура канала щелевого контакта по результатам рентгеноструктурного анализа (по Перкинс и др. (Perkins et al.), 1998)

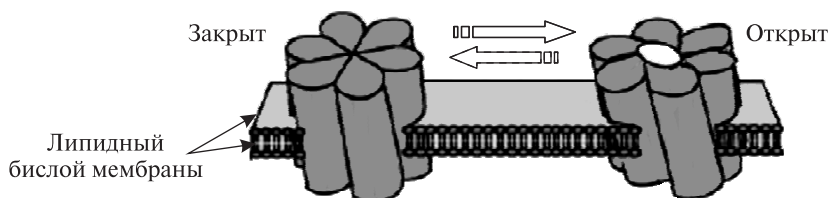


Рис. 40. Схема взаимных переходов (стрелки) коннексона из закрытого состояния в открытое (по Саез и др. (Saez et al.), 2003)

Додекаметрический, т. е. содержащий 12 субъединиц, щелевой контакт состоит из двух 6-субъединичных колец (рис. 38, а) с внеклеточными, связанными друг с другом участками, формирующих два полуканала (коннексона). Поверхности коннексонов образуют плотное соединение друг с другом за счет стыкующего домена, что препятствует утечке частиц, переносящих заряд (ионов) во внеклеточное пространство. Наружный диаметр «типичных» коннексонов млекопитающих со стороны цитозоля составляет 70 Å, а с внеклеточной стороны — 50 Å. Диаметр поры колеблется от 40 Å (со стороны цитозоля) до 15 Å (в месте соединения двух полуканалов во внеклеточном пространстве). Со стороны цитозоля они могут быть соединены с цитоскелетом, будучи связанными с поддерживающими белками (например, ZO1, кальмодулинзависимая протеинкиназа II (CaMKII)).

Каналы щелевого соединения беспозвоночных сформированы *иннексонами* (от англ. *invertebrate* и *connection*) и могут иметь несколько иную, гексадекамерную структуру (рис. 38, б). Стенка иннексона состоит из 8 субъединиц, а структура канала содержит 16 субъединиц, как это было установлено для канала Inx-6 почвенной нематоды *Caenorhabditis*

elegans. Его высота составляет 240 Å, диаметр поры (внутренний, со стороны интерстиция) 40 Å, а наружный (со стороны цитозоля) — 115 Å.

Как общее правило, можно утверждать, что иннексоны беспозвоночных больше и занимают пространство больше в сравнении с коннексонами позвоночных.

Размеры поры канала щелевого контакта таковы, что позволяют свободно проходить между клетками молекулам с массой до 1 кДа. При этом существует большая вариабельность в размере и типе молекул, способных проникать через щелевые соединения у разных животных и в разных тканях. Все щелевые контакты проницаемы для ионов и метаболитов малых размеров (ок. 200 Да), а следовательно, служат путями распространения нервного импульса, представляющего движение заряженных частиц (ионов), от нейрона к нейрону. Коннексоны относятся к весьма динамичным мембранным структурам — время полужизни для Sx32 составляет ~5 ч, а для коннексонов смешанных синапсов маутнеровских нейронов мозга рыб — 1–3 ч, что сравнимо со временем обновления ионных каналов и синаптических рецепторов.

Иннексины формируют каналы, у которых проницаемость к большим молекулам выше по сравнению с коннексинами. Это было подтверждено в прямых экспериментах с использованием молекул различных размеров, но с одинаковыми свойствами (гликопротеиды с цепями галактозы разной длины).

Каждая субъединица коннексона (иннексона) состоит из четырех трансмембранных доменов, вторичная структура которых представлена белковой α -спиралью (всего в коннексоне их насчитывается 24), и соединенных двумя внеклеточными петлями, содержащими высококонсервативные области остатков аминокислот (так называемые Cys-последовательности, т. е. остатки аминокислоты цистеина), внутриклеточной петлей и цитозольными N- и C-концевыми участками (рис. 41). Начало идентификации белков, а в последующем и их генов, образующих каналы щелевого контакта, приходится на 70-е гг. XX в. Белки позвоночных называются *коннексинами* (connexins, Sx), их насчитывается 20 изоформ и они содержат 3 Cys-последовательности в каждой внеклеточной петле (рис. 41, а). Белки беспозвоночных именуются *иннексинами* (innexins, Inx), известно о существовании свыше 25 изоформ, включающих 2 Cys-последовательности в каждой внеклеточной петле, более длинных по сравнению с таковыми у коннексинов и содержащих сайты гликозилирования (рис. 41, б). Отличия в размере различных изоформ белков щелевых контактов основаны на различной длине цитоплазматической петли и/или C-концевого участка.

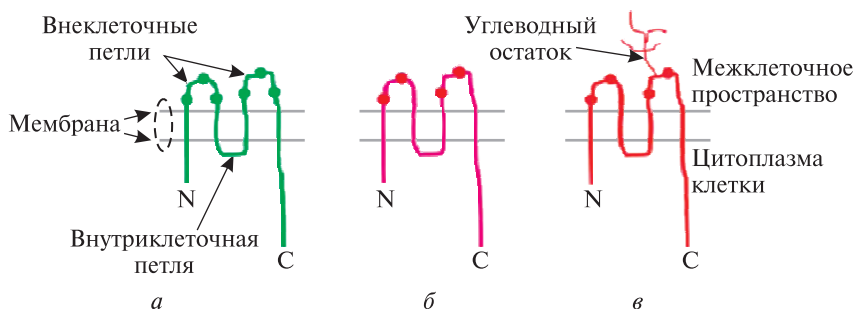


Рис. 41. Мембранная топография белков субъединиц полуканалов щелевого контакта (по Скеменс и др. (Scemens et al.), 2009):
а – коннексин; б – иннексин; в – паннексин.

Консервативные последовательности аминокислот (Cys-последовательности) на участках внеклеточных петель обозначены кругами

Анализ нуклеотидных последовательностей генома млекопитающих выявил в их составе три гена, кодирующих образование белков, первичная аминокислотная последовательность которых имеет ~20 % гомологию с иннексинами беспозвоночных. Эти белки получили название *паннексинов* (pannexins, Pnx). Все три изоформы содержат 2 Cys-последовательности в каждой внеклеточной петле, а также гликозилированный участок одной из внеклеточных петель (рис. 41, в). Из-за присутствия углеводного остатка они оказываются неспособны сформировать полноценный канал щелевого контакта, требующий плотного соединения двух составляющих его компонентов. Паннексины образуют «обычный» трансмембранный канал, предназначенный для обмена между содержимым цитоплазмы и интерстицием. Такие же структуры, представленные «полуканалами», могут быть сформированы коннексинами и иннексинами, «не нашедшими» контрпартнера на мембране соседней клетки.

Классификация коннексинов основана на молекулярной массе (в кДа) и месте обнаружения (*h* – human (человек), *r* – rat (крыса), *m* – mouse (мышь) и т. п.): *hCx32*. Кодирующие коннексины гены (*Gj*) именуются по субгруппам, в порядке их открытия – *Gja1* кодирует Cx43, а *Gjb1* кодирует Cx32 и т. п.

Благодаря широкой распространенности коннексин 36 (Cx36) обычно рассматривается как «основной» коннексин щелевого соединения.

У позвоночных известно о существовании 20 генов, кодирующих образование коннексинов. Несмотря на то, что коннексины и иннексины сходны по структурной и мембранной топографии, их первичные аминокислотные последовательности не имеют черт гомологии. Гены кон-

нексинов и иннексинов отличаются друг от друга позицией интронов в кодирующем регионе (рис. 42). «Типичный» ген коннексина содержит два экзона, разделенных участком, не представленным в и-РНК (интроном). Интронов в кодирующем (транслируемом) регионе у них нет, в отличие от генов, ответственных за формирование иннексинов. Многочисленные вариации белков щелевых контактов у беспозвоночных являются результатом альтернативного сплайсинга одного и того же гена.

Следует понимать, что паттерн экспрессии белков щелевых контактов изменяется в ходе развития и в ответ на внешнее (стрессовое) воздействие.

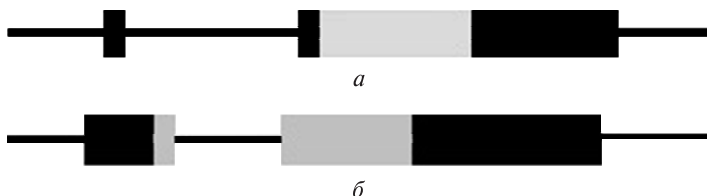


Рис. 42. Структура гена белков щелевого контакта

(модифицировано по Саез и др. (Saez et al.), 2003):

a – коннексин; *б* – иннексин. Экзоны – блоки, интроны – линии.

Кодирующие регионы – серые, некодирующие – черные участки блока

В зависимости от *конструкции* щелевого соединения различают:

- **гомотипические** каналы – состоящие из идентичных, имеющих одинаковый набор субъединиц (коннексинов) коннексонов;
- **гетеротипические** каналы – построены из коннексонов, имеющих отличный друг от друга набор субъединиц (коннексинов).

В свою очередь и сами коннексоны могут отличаться друг от друга по структурному признаку:

- **гомомерные** – состоят из коннексинов одной изоформы, т. е. их субъединицы не отличаются друг от друга;
- **гетеромерные** – сформированы коннексинами разных изоформ, т. е. их субъединичный состав неоднороден.

Такое потенциальное разнообразие коннексонов в составе щелевого контакта создает основу для многочисленных способов регуляции проводимости канала (полуканала) посредством различных внутри- и внеклеточных сигналов. Результатом будет изменение характера взаимосвязи контактирующих таким образом клеток, включая как ее полное прекращение, так и возможность одностороннего проведения сигналов, в том числе электрических, что делает их почти неотличимым от классических синапсов химического типа.

Электрические синапсы могут сформироваться между любыми частями нервных клеток (аксоном и дендритом (сомой), дендритом и дендритом (сомой), сомой и сомой). Даже отдельные части одной и той же клетки — например, в случае аутопса (см. следующий раздел) или при «соединении» разделенных миелином слоев цитоплазмы шванновских клеток в области перекрывающихся пластин миелина, окружающих перехват Ранвье мягкотных волокон, бывают связаны щелевым соединением (рис. 43).

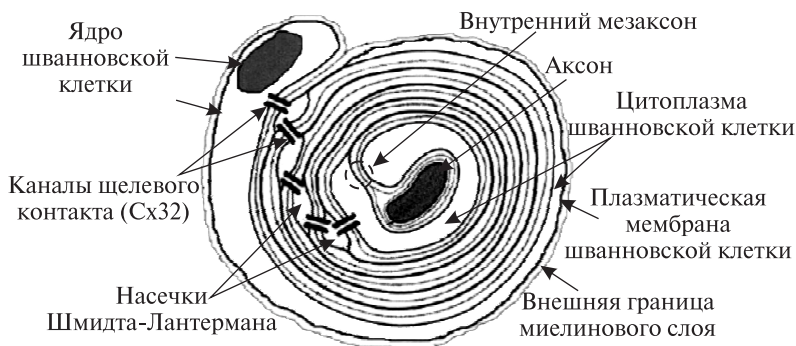


Рис. 43. Схема щелевых соединений миелиновой оболочки (модифицировано по Уайт и Пол (White & Paul), 1999)

В функциональном плане (способности к передачи нервного импульса) электрические синапсы можно разделить на две основные группы:

- **двустороннего проведения** — электрические сигналы, изначально возникающие в одной из клеток контакта, беспрепятственно (за исключением определенных потерь в амплитуде) передаются через область щелевого соединения в любом направлении, т. е. вне зависимости от места их начальной генерации;

- **одностороннего проведения** — *выпрямляющие* контакты, обеспечивающие передачу электрического импульса преимущественно в одном направлении. Известно и о существовании электрических контактов с *двойным электрическим выпрямлением*. В этом случае «предпочтение» в передаче электрического сигнала к постсинаптической клетке отдается или положительным (переход волны деполяризации), или отрицательным (переход волны гиперполяризации) импульсам.

Именно щелевые контакты одностороннего проведения были впервые обнаружены Э. Фершпаном и Д. Поттером, а открытие электрических синапсов двустороннего проведения датируется несколькими годами позже.

Следует отчетливо понимать, что в случае щелевого соединения электрические сигналы при переходе от одной клетки к другой *не изменяют своей направленности* (знака). Волна деполяризации, возникшая в одной из них и переводящая такую клетку в активное состояние, не может привести к развитию гиперполяризации, т. е. развитию торможения, в соседнем нейроне, а только к его схожей деполяризации. В свою очередь возникающая как отражение тормозных процессов волна гиперполяризации может спокойно перейти на соседнюю клетку, сохраняя свою полярность, т. е. привести к распространению торможения. Указанное положение дел во многом делает бессмысленным разделение электрических контактов на возбуждающие или тормозные, как это происходит в отношении химических синапсов.

ХИМИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Согласно классическому определению, синапсы представляют собой специализированные функциональные контакты между клетками возбудимых тканей, используемые как пути для передачи и преобразования нервных импульсов. Термин «синапс» (от греч. *synapsis* — соединение, связь) ввел в научный обиход Ч. Шеррингтон (C. Sherrington, 1897).

Само слово предложил Ч. Шеррингтону один из его друзей, А. Верралл (A. Verrall), преподаватель греческого языка.

Уже упоминалось о существовании как минимум двух типов синапсов — электрических и химических, однако довольно часто в узком смысле слово «синапс» обозначает именно соединение с использованием химического способа передачи сигнала между клетками. Характерная особенность соединений по типу химического синапса — наличие относительно широкого (10–30 нм) промежутка между контактирующими клетками (об особенностях организации этого отнюдь не «пустого пространства» см. далее). Следствием этого является невозможность прямой передачи электрического сигнала от клетки к клетке (благодаря шунтирующему действию обладающей низким электрическим сопротивлением внеклеточной жидкости). Указанное затруднение было разрешено за счет использования химических веществ в механизмах передачи сигнала. В результате сформировалась оригинальная морфологическая структура (рис. 44).

Общее число синапсов в мозге человека на несколько порядков превышает число нейронов и клеток глии. По некоторым оценкам оно

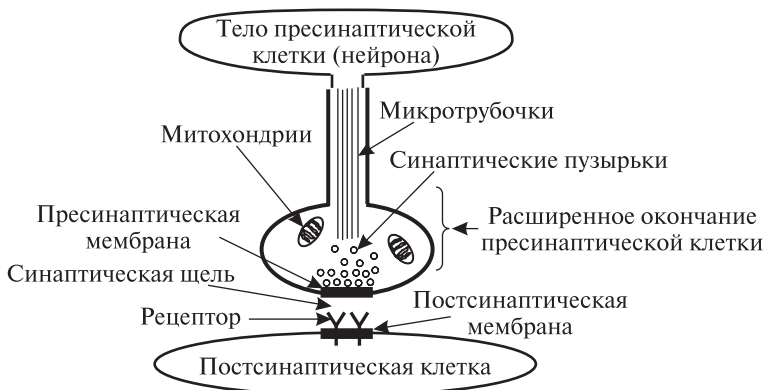


Рис. 44. Структура химического синапса (схема).
Пропорции не соблюдены

составляет $10^{14}–10^{15}$, из них примерно треть приходится на долю коры больших полушарий головного мозга. Совершенно очевидно возможное разнообразие морфологических типов таких соединений.

В «обобщенном» химическом синапсе различают несколько составных частей:

- **пресинаптическая часть**: обычно представляет собой расширенное окончание нейрона (аксон), хотя компоненты, обеспечивающие выделение сигнальной молекулы, могут быть расположены и в области дендритов, а также тела нервной клетки (рис. 45).

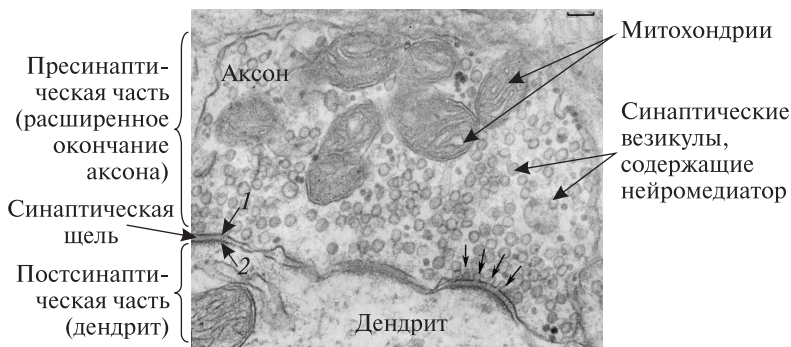


Рис. 45. Химический синапс между нейронами спинного мозга кошки (модифицировано по Учизоно, 1980):

1 — пре-, 2 — постсинаптические мембраны. Слияние везикул с пресинаптической мембраной отмечено стрелками.
Калибровочная линия (правый верхний угол) — 100 нм

Пресинаптические нервные окончания, представленные ветвящимся аксоном, образуют концевые утолщения — плоской (бляшки) или конусовидной (бутоны) формы, они заполнены многочисленными *синаптическими пузырьками* (везикулами), содержащими химическое вещество (нейромедиатор и/или нейромодулятор). Среди возбуждающих синапсов гиппокампа ~75 % таких бутонов образуют одинарный синапс (с одним участком соседствующей клетки), ~21 % формируют множественный контакт (с несколькими участками соседствующей клетки), а ~4 % и вовсе «не находят» точек соприкосновения с выростами дендритов (шипики). Последняя группа представляет своеобразный резерв, используемый для ускорения возможного образования новых синапсов (не требуется формирования аксональных бутонов *de novo*). В случае тормозных синаптических контактов пресинаптические терминали аксонов часто образуют небольшие вздутия (варикозные расширения), напрямую соприкасающиеся с телом другого нейрона.

В гладких мышцах норадренергические нервные волокна ветвятся среди и вдоль мышечных клеток. Выделение нейромедиатора происходит из расширенных участков нервного волокна (рис. 46). Подобные аминергические расширения волокон (аксоны *en passant*) обнаружены и в ЦНС. При этом далеко не все они формируют в итоге структуру классического синапса, а действие нейромедиатора в данном случае носит паракринный характер.

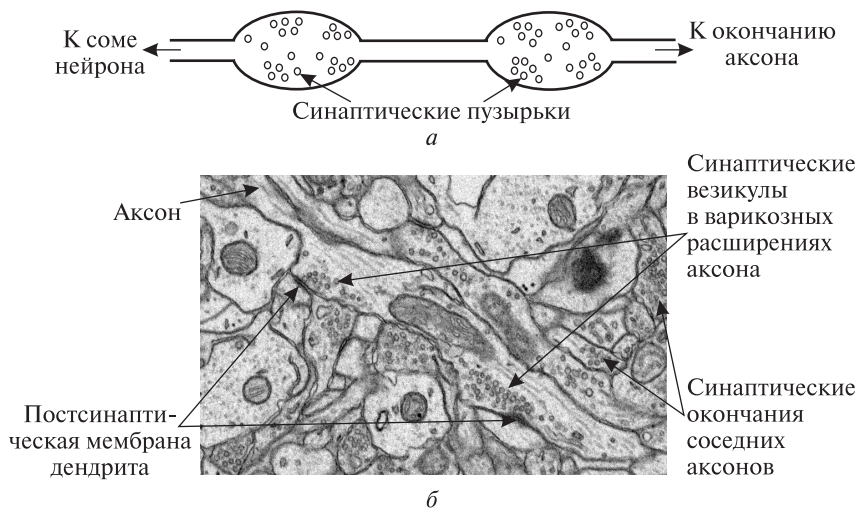


Рис. 46. Схема (а) варикозных расширений и аксон *en passant* (б) (по Спаецк (Spacek), 2018)

Нейронные сети мозжечка также характеризуются разнообразием морфологических типов окончаний аксонов — от очень крупных «розеток» моховидных волокон, формирующих контакт одновременно с несколькими дендритами клеток-зерен ($\sim 1:20$), до множественных синаптических бутонов лазающих волокон, сходящихся на проксимальном участке дендрита клеток Пуркинью и одиночных соединений между отростком клеток-зерен (одиночным параллельным волокном) и дендритным шипиком клетки Пуркинью.

Синаптические пузырьки окончаний нейрона представляют окруженные мембраной структуры со средним диаметром от 40 до 90 нм. Везикулы бутонов аксона в основном относятся к «резервному» пулу этих органелл, в отличие от *связанных пузырьков* (англ. *docked vesicles*), контактирующих с пресинаптической мембраной в *активной зоне синапса*. Именно эти везикулы непосредственно выбрасывают свое содержимое в синаптическую щель (см. рис. 45). Как правило, они немного меньше резервных синаптических пузырьков. Везикулы, содержащие глутамат, круглые и прозрачные, при среднем диаметре ~ 35 нм. Сходны с ними и пузырьки холинергических синапсов (20–40 нм), в отличие от более электронноплотных везикул, содержащих моноамины и особенно норадреналин (50–90 нм). Нейропептиды накапливаются в очень крупных по размеру, плотных пузырьках (~ 100 нм). Везикулы, содержащие тормозные нейромедиаторы (ГАМК или глицин), уплощены или имеют дискообразную форму, а их размеры несколько уступают таковым для органелл, возбуждающих глутаматергических синапсов (рис. 47).

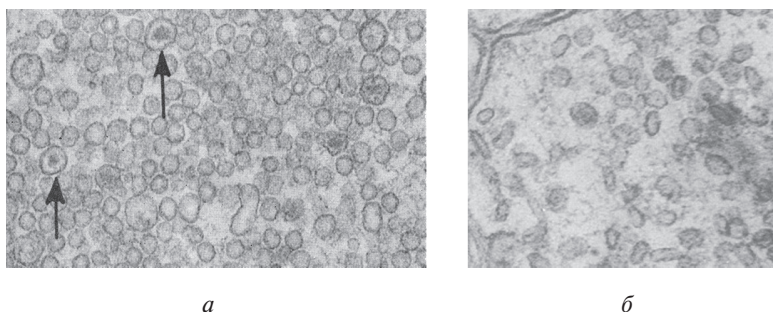


Рис. 47. Формы синаптических везикул возбуждающих (а) и тормозных (б) химических синапсов (модифицировано по Учизоно, 1980): крупные, содержащие электронноплотное вещество, везикулы отмечены стрелкой

Форма и размеры везикул являются крайне ненадежным диагностическим критерием содержащихся в них нейромедиаторов. В частности, плоская форма ГАМК-содержащих пузырьков может быть следствием особенностей приготовления препарата для электронной микроскопии, связанных с фиксацией образцов ткани в глutarовом альдегиде. Быстрая заморозка препарата, лучше сохраняющая его нативную структуру, позволяет получить доказательства округлой формы таких структур. Более того, в составе популяции синаптических везикул, содержащих глутамат, встречаются и большие (>60 нм) пузырьки, выброс содержимого которых ассоциируется с возникновением сверхвысоких по амплитуде возбуждающих постсинаптических потенциалов. Некоторые аксональные бутоны глутаматергических синапсов ($\sim 20\%$) содержат немногочисленные (1–10) электронноплотные везикулы диаметром ~ 80 нм. Предполагается, что они могут участвовать в формировании новых активных зон аксона при синаптогенезе. Кроме того, синаптические пузырьки могут содержать несколько нейромедиаторов — основной и котрансмиттер, в качестве которого могут выступать химические вещества, обладающие «самостоятельным» синаптическим эффектом (например, моноамины в случае глутамат- и (ГАМК-) эргической передачи, АТФ в холинергических синапсах и т. п.).

Основными белковыми молекулами активной зоны являются компоненты клеточного матрикса — Bassoon и Piccolo, а также многочисленные потенциал-, лиганд-управляемые, Ca^{2+} -зависимые ионные каналы и транспортеры, подобно той роли, которую они играют при выделении нейромедиатора. Кроме того, здесь широко представлены белки, способствующие связыванию везикул с элементами цитоскелета (синапсины), выбросу их содержимого (кальций-зависимый активирующий белок секреции (calcium-dependent activated protein for secretion, CAPS)), а также протеинкиназы, модифицирующие свойства SNARE-белков, обеспечивающих сам процесс слияния синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной.

Первично-сенсорные клетки органа зрения (палочки и колбочки), слуха и равновесия (волосковые клетки внутреннего уха) способны обеспечить градуированные (в зависимости от интенсивности воздействия) изменения мембранного потенциала связанных с ними отростков чувствительных нейронов в ответ на сенсорный стимул. Для этого должна существовать возможность высвобождать кванты нейромедиатора (синаптические пузырьки) с высокой скоростью за определенный период. В активной зоне таких синапсов, рядом с Ca^{2+} каналами, строго напротив скоплений глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны, расположен белковый компонент, присоединенный к мем-

бране (перпендикулярен ей и направлен в сторону цитоплазмы) — *лента*. Синапсы такого типа получили название **лентовидных** (англ. *ribbon synapses*). Форма лент бывает различна, как правило их длина (в направлении цитоплазмы) не превышает 0,5 мкм, а толщина составляет ~30 нм (рис. 48). В колбочках сетчатки млекопитающих они способны удерживать на себе ~3000 везикул, из которых ~600 относятся к связанным пузырькам (для палочек эти цифры составляют ~640 и 130 соответственно). Лента построена из специфического белка — RIBEYE, который при помощи белка Bassoon соединяется с плазматической мембраной. Такая конструкция способна поддерживать мультивезикулярный *продолжающийся экзоцитоз*, связанный с захватом везикул в цитоплазме и транспортом их в места высвобождения на плазматической мембране.

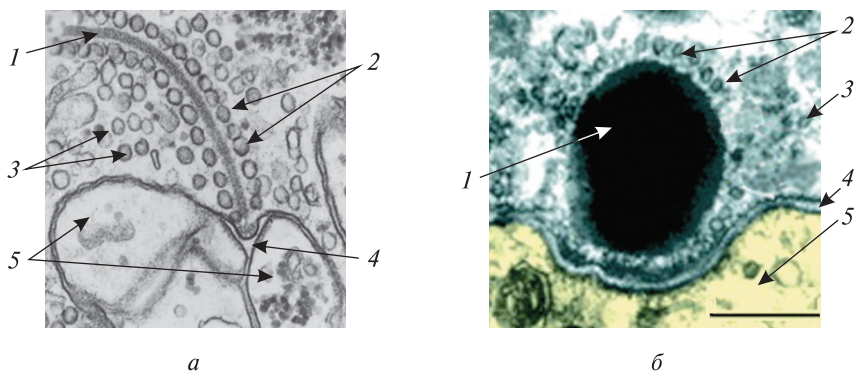


Рис. 48. Лентовидные синапсы:

а — плоская лента в палочках сетчатки саламандры; *б* — сферическая лента в волосяной клетке пятна сферического мешочка лягушки (по ЛоГудиче и Мэттью (LoGiudice & Matthews), 2009); 1 — лента; 2 — связанные с лентой везикулы; 3 — не связанные с лентой везикулы; 4 — синаптическая щель; 5 — дендриты постсинаптической клетки (нейрона). Калибровочная линия — 300 нм (*б*)

Микротрубочки, широко представленные в структуре аксона, относительно редки в области его бутонов, особенно в постоянно «активных» синапсах. Возможно, это связано с тем, что кальциевые потоки (возрастание локальной концентрации ионов Ca^{2+} как следствие работы механизмов, обеспечивающий слияние синаптических везикул с пресинаптической мембраной) вызывают деполимеризацию микротрубочек при нормальных условиях. *Митохондрии* в синаптических окончаниях аксонов разбросаны достаточно гетерогенно — в области CA1 гиппокампа их содержат только 40 % бутонов. С другой стороны, крупные

аксональные бутоны гиппокампальных нейронов могут включать одновременно несколько митохондрий. Кроме того, здесь также отмечены и *эндосомы*, содержащие «отработавшие» белки пресинаптической области, предназначенные для транспортировки в тело нейрона для последующей их деградации.

Исследования культуры клеток гиппокампа показали, что для выделения нейромедиатора требуется локальный синтез белка. Помимо собственных рибосом в области аксональных бутонов, возможно, источником искомых компонентов могут быть клетки глии, окружающие синаптические соединения нейронов.

• **синаптическая щель:** участок межклеточного пространства, отделяющий пресинаптическую мембрану от постсинаптической. Ее размеры между центральными нейронами млекопитающих варьируют от ~12 нм (контакты тормозного типа) до ~20 нм (возбуждающие синапсы).

Обычно такое определение невольно навевает представление о синаптической щели как о *пустом* пространстве, которое требуется преодолеть молекулам нейромедиатора до того как они присоединятся к рецепторам постсинаптической мембраны. В действительности химический синапс можно определить и как высокоспециализированный *слипающийся контакт*, а следовательно в пределах синаптической щели оказываются расположенными многочисленные структуры, обеспечивающие соединение (скрепление) клеток друг с другом (рис. 49).

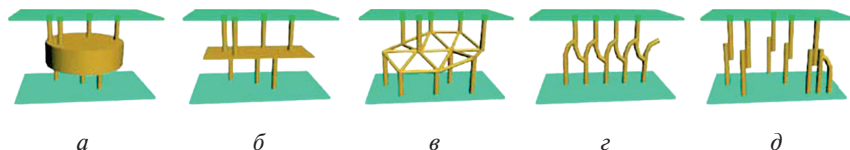


Рис. 49. Модели структурной организации комплексов синаптической щели (по Лучич и др. (Lucic et al.), 2005):
а — объемная (volume); б — бляшка (plaque); в — сеть (net);
г — застежка (zipper); д — транс-димер (trans-dimers)

Среди молекул, обеспечивающих соединение пре- и постсинаптических мембран, можно отметить белки семейства иммуноглобулинов, интегрины, нейролигины / нейрексыны, эфрины / эфриновые рецепторы. Помимо поддержания структурной организации синаптических контактов эти молекулы принимают активное участие в формировании синапсов (синаптогенезе) и в механизмах синаптической пластичности, обеспечивая изменение эффективности синаптической передачи меж-

ду клетками и ее сохранность в течение длительного промежутка времени. Многочисленные синаптические молекулы клеточной адгезии (synaptic cell adhesion molecules, S-CAM), нектины, кадгерины, опорные молекулы синапса (synaptic scaffold molecules, S-SCAM), протокадгерины и сопрягающие белки (α - и β -катенины) широко представлены в краевых участках синаптической щели, где они образуют точки слияния (*puncta adherens*) синапса.

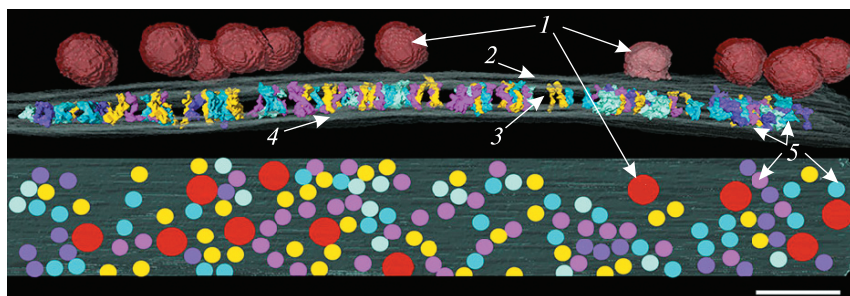
Молекулярная композиция, заполняющая пространство синаптической щели, отличается для возбуждающих и тормозных контактов. Так, в случае возбуждающих синапсов гиппокампа крыс насчитывается 5 типов, различающихся по форме и размерам, молекул, плотно и равномерно заполняющих пространство синаптической щели. Для тормозных синапсов этой же области мозга было выявлено несколько менее качественное (4 типа) и количественное (в 1,5–2 раза) разнообразие таких частиц. Они оказываются сосредоточенными преимущественно на периферии (одном из краевых участков) синаптической щели, где расстояние между пре- и постсинаптической мембранами может сокращаться двукратно (до ~6 нм от исходных 12 нм). Второй край синаптической щели остается при этом открытым. Это позволяет обеспечить доставку встроенных в находящиеся за пределами синапса участки плазмалеммы новых молекул рецептора непосредственно в область постсинаптической мембраны, в то время как в случае возбуждающих синапсов встраивание новых рецепторов происходит со стороны цитозоля, непосредственно примыкающего к постсинаптической мембране.

В обоих исследованных типах синапсов рассматриваемые частицы никогда не располагались под областью прикрепления синаптических везикул активной зоны (рис. 50).

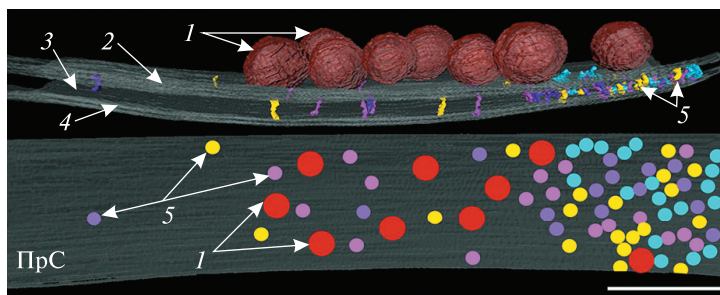
Фактически это может означать формирование своеобразного «субканала», обеспечивающего доставку кванта нейромедиатора к рецепторам постсинаптической мембраны с минимальным «рассеиванием» его молекул в пространстве синаптической щели;

- **постсинаптическая** часть: образована участком плазматической мембраны другой клетки, содержит встроенные белковые молекулы (*рецепторы*), способные обратимо связываться с нейромедиатором, вызывая впоследствии генерацию электрического импульса в постсинаптическом нейроне.

С рецепторами связаны компоненты *постсинаптической плотности* (post-synaptic density, PSD), электронноплотного образования, простирающегося вглубь цитоплазмы на ~35–50 нм, как правило в синапсах возбуждающего типа, содержащих глутамат в качестве нейротрансмит-



a



б

Рис. 50. Расположение синаптических везикул и компонентов синаптической щели в возбуждающих (*a*) и тормозных (*б*) синапсах гиппокампа крыс (по Хай и др. (Higt et al.), 2015):

верхняя часть каждого рисунка — вид сбоку (объемная реконструкция); нижняя — проекция на пресинаптическую мембрану (ПрС). Синаптические везикулы — большие красные круги, частицы, расположенные в синаптической щели — разноцветные круги малого диаметра. Линия калибровки — 50 нм.
1 — везикулы; 2 — пресинаптическая мембрана; 3 — синаптическая щель; 4 — постсинаптическая мембрана; 5 — частицы синаптической щели

тера (рис. 51, *a*). Обычно справедливо говорить о высокой корреляции протяженности активной зоны пресинаптической части и постсинаптической плотности. По данным протеомики, в ее составе находятся сотни белков (~460, но с учетом «загрязненности» препарата белками соседних областей это число обычно снижается до ~300), суммарной массой ~1 млрд Да (!). В глутаматергических синапсах основным поддерживающим белком является PSD 95.

В случае тормозных синаптических контактов, медиатором в которых выступает ГАМК или глицин, постсинаптическая плотность в центральных нейронах обычно не выражена (рис. 51, *б*). При этом число

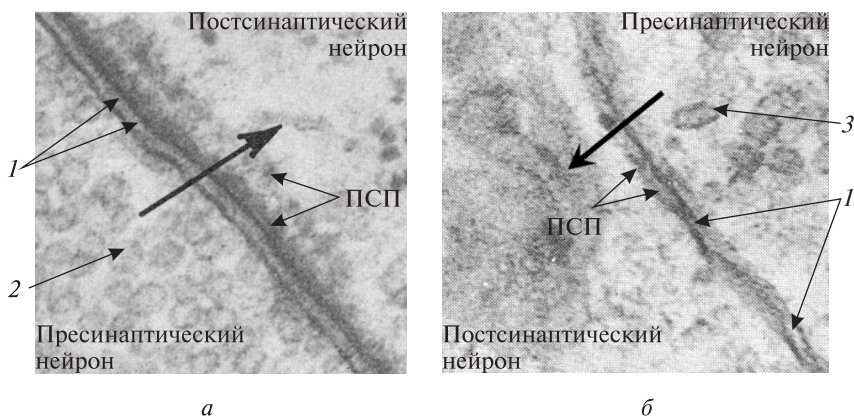


Рис. 51. Постсинаптическая плотность (ПСП) в возбуждающих (а) и тормозных (б) синапсах (по Учизоно, 1980): отдельная стрелка указывает направление передачи сигнала через синапс (от пресинаптического нейрона к постсинаптическому); 1 — синаптическая щель; 2 — синаптические везикулы сферической формы (S-везикулы); 3 — уплощённые синаптические везикулы (F-везикулы)

внутриклеточных белков, связанных непосредственно с рецепторами постсинаптической мембраны, не превышает десятка. Из них наиболее заметны *гепарин* и *профилин*, обеспечивающие связывание рецепторов с элементами цитоскелета.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ СИНАПСОВ

В зависимости от морфологии (рис. 52) контактирующих пре- и постсинаптических мембран различают центральные синапсы двух типов (по Э. Грей (Gray), 1959, 1963):

- **асимметричные**, или *синапсы 1-го типа*;
- **симметричные**, или *синапсы 2-го типа*.

Структурные различия между ними сводятся к следующему:

- синаптическая щель у синапсов 1-го типа шире (до 30 нм) синаптической щели синапсов 2-го типа (10–20 нм);
- постсинаптическая мембрана синапсов 1-го типа толще и плотнее (в современных терминах это означает наличие ярко выраженной постсинаптической плотности);
- синапсы 1-го типа длиннее (протяженность синаптических мембран составляет 1–2 мкм, они более выражены), а синапсы 2-го типа

короче (1 мкм, уплотнение их синаптических мембран не столь выражено);

- синаптические пузырьки многочисленны в синапсах 1-го типа, имеют округлую форму (30–60 нм в диаметре), а в синапсах 2-го типа они овальной или дисковидной формы, менее многочисленны, их размер составляет 10–30 нм;
- в синаптической щели синапсов 1-го типа (ближе к постсинаптической мембране) расположена бляшка из внеклеточного вещества.

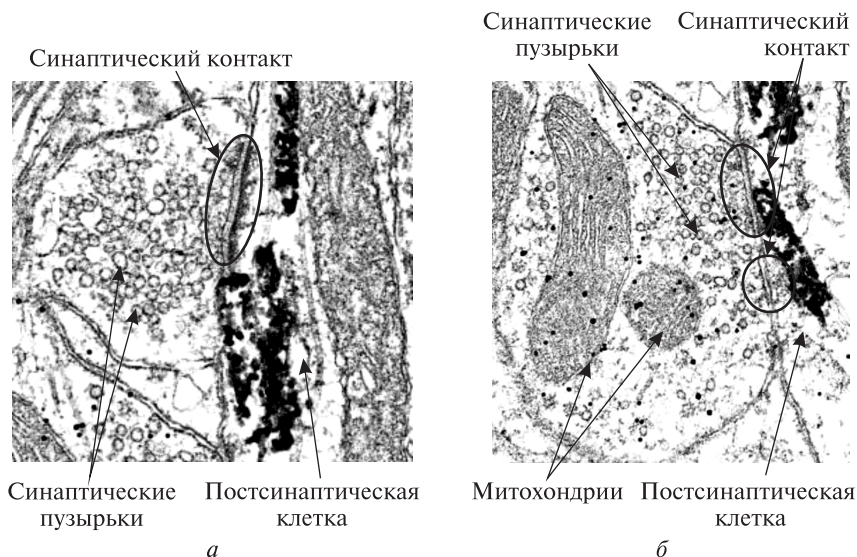


Рис. 52. Химические синапсы 1-го и 2-го типов (по Ванг и др. (Wang et al.), 1999):
 а – асимметричный синапс; б – симметричный синапс. Темное электронноплотное вещество маркирует постсинаптическую клетку

Как правило, асимметричные синапсы (1-го типа) представлены преимущественно аксо-дендритными соединениями (см. ниже), используют в качестве нейромедиатора глутамат и являются возбуждающими. Симметричные синапсы (2-го типа) – аксо-соматические, нейромедиатором в них служит γ -аминомасляная кислота (ГАМК), они являются тормозными. Количественное соотношение синапсов первого и второго типов 4:1.

Рассмотренные связи структуры и функции не являются абсолютными, структурный и функциональный критерии продолжают сохранять свою самостоятельность для точного определения типа синапса.

Многочисленные отростки нервных клеток взаимодействуют между собой, образуя разнообразные контакты в пределах нервной системы. Различают следующие типы таких соединений:

- аксо-дендритные;
- аксо-аксональные;
- аксо-соматические;
- дендро-дендритные;
- дендро-соматические;
- сома-соматические.

Своеобразным типом возможных контактов является **аутапс** (англ. *autapse*) — аксон нейрона формирует синапс (химический (возбуждающий, глутаматергический или тормозный, ГАМК-ергический) или электрический) на собственном дендрите. Впервые его описание было дано в работе Х. Ван дер Луза и Э. Глэзера (H. Van der Loos & E. Glaser, 1972). Встречаются среди нейронов неокортекса, неостриатума, спинного мозга. Его формирование связывают с повреждением аксона или нарушением синаптогенеза. В таких случаях собственный дендрит «помогает» восстановлению обеспечивающих выброс нейромедиатора внутриклеточных систем аксона.

До 80 % развивающихся пирамидальных нейронов V слоя новой коры больших полушарий мозга крыс содержат аутапсы.

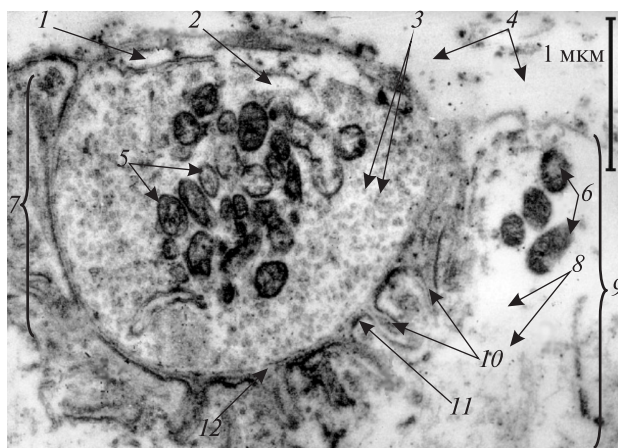
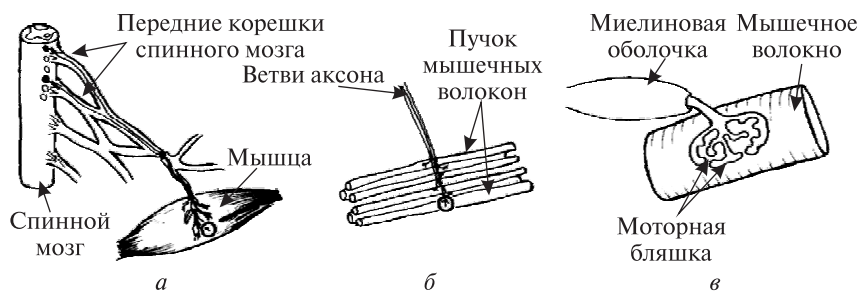
Нервно-мышечные и нервно-железистые соединения (рис. 53) представляют контакты, принципиально не отличающиеся от аксо-соматических (аксо-дендритных) синапсов в пределах нервной системы.

В обоих случаях длинный отросток нейрона (аксон) образует контакт с телом постсинаптической клетки (мышечной или железистой). У млекопитающих основу таких контактов составляют аксоны мотонейронов передних рогов спинного мозга (скелетная поперечно-полосатая мускулатура) и постганглионарных нейронов автономной нервной системы (гладкая мускулатура и железистый эпителий). Окончания аксонов, иннервирующих поперечно-полосатые мышечные волокна, формируют небольшие утолщения — *моторные бляшки*, проникающие под базальную пластинку и вдавливающиеся в мембрану мышечного волокна (*миона*). Один аксон может обеспечить иннервацию от десятка до сотен мышечных волокон благодаря образованию ветвей и бляшек.

Большинство мышечных волокон млекопитающих иннервируются одним аксоном, формирующим один синапс.

В области моторных бляшек миелиновая оболочка исчезает, хотя шванновские клетки сохраняются в участках, примыкающих к оголенным окончаниям аксонов. Они способны к фагоцитозу остатков нерв-

ных окончаний при их повреждении и даже выделению ацетилхолина в случае денервации мышцы. В цитоплазме бляшек находятся многочисленные светлые, содержащие ацетилхолин (в качестве ко-медиатора они могут включать АТФ), везикулы (~50 нм) и более крупные, электронно-плотные пузырьки, заполненные нейропептидами, а также митохондрии.



г

Рис. 53. Структура нервно-мышечного синапса позвоночных:

а — отростки мотонейронов передних рогов спинного мозга следуют в составе соматических нервов к поперечно-полосатой мускулатуре; б — ветви аксона двигательного нейрона, иннервирующие пучок мышечных волокон (двигательная единица); в — отдельное окончание ветви аксона, утратившее миелиновую оболочку и иннервирующее одиночное мышечное волокно (а—в, по Холл и Сайнес (Hall & Sanes), 1993); г — нервно-мышечный синапс ящерицы (по Робертсон (Robertson), 1956); 1 — Шванновская клетка; 2 — аксоплазма; 3 — синаптические везикулы; 4 — интерстиций; 5 — митохондрии нервного окончания; 6 — митохондрии мышечного волокна; 7 — нервное окончание (аксон), 8 — саркоплазма; 9 — мышечное волокно; 10 — Т-трубочки; 11 — постсинаптическая мембрана; 12 — синаптическая щель

Выраженная синаптическая щель (~50 нм) содержит базальную пластинку, служащую для фиксации ацетилхолинэстеразы (фермента, разрушающего ацетилхолин) и молекул адгезии, способствующих удержанию нервного волокна возле мышцы. Она отделяет окончание аксона от постсинаптической части нервно-мышечного соединения, представляющую собой складчатую структуру (*субневральный аппарат*) — систему Т-трубочек миоона, насыщенных рецепторами к ацетилхолину.

По **функциональному** значению синапсы, как и нейроны, могут быть *возбуждающими* или *тормозными* — в зависимости от того, стимулируют они или подавляют электрическую активность постсинаптической клетки. Здесь важно подчеркнуть, что, в отличие от электрических синапсов, развитие торможения (волны гиперполяризации) в постсинаптической клетке связано с усилением электрической активности пресинаптического нейрона. Кроме того, химические синаптические контакты классифицируются и на основании **типа используемого нейромедиатора** (см. главу I, раздел, посвященный гистохимической классификации нейронов).

Завершая описание строения химических синапсов, следует подчеркнуть еще одну особенность использования термина «синапс». В широком смысле под ним понимают контакт между клетками, представляющий собой одно физическое соединение (*гомосинаптическое*). Однако очень часто ветвление аксона приводит к тому, что контакт между клетками устанавливается более чем в одном участке соприкосновения их мембран (*гетеросинаптическое соединение*). К каждому из таких соединений также применим термин «синапс», в узком смысле этого значения (рис. 54).

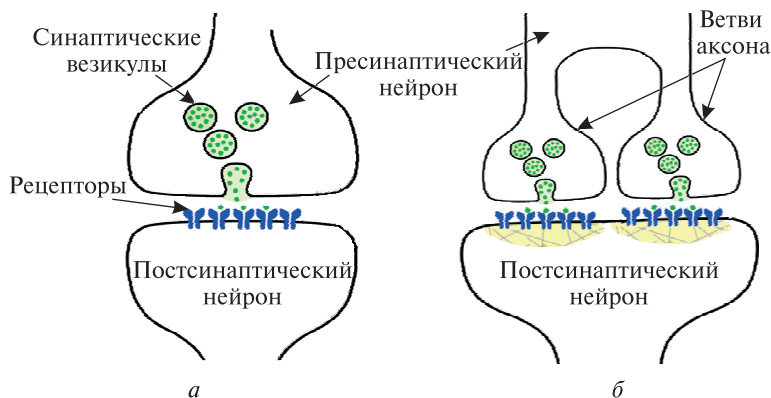


Рис. 54. Схема строения гомотипического (а) и гетеротипического (б) синапса

Очевидно, что свойства таких контактов могут разительно отличаться, поскольку в случае гетеросинаптического соединения синаптическая интеграция будет носить заведомо более сложный характер. Даже в случае гомосинаптического соединения, в пределах одного синаптического boutons возможно формирование нескольких активных зон (так называемый *перфорированный синапс*), каждую из которых можно рассматривать в качестве самостоятельного синапса (рис. 55).

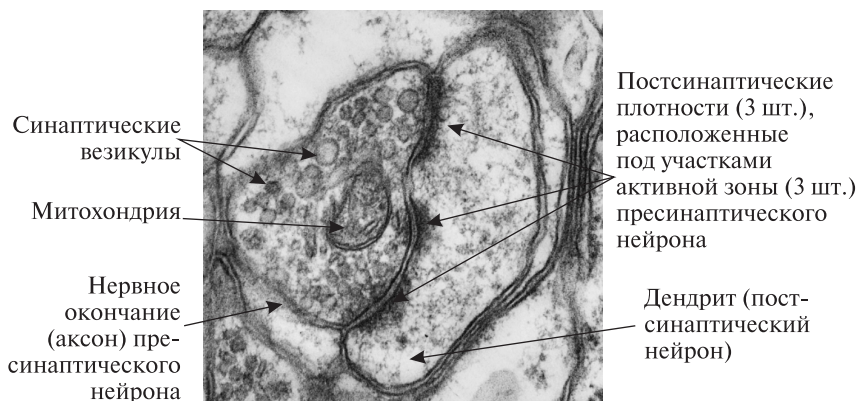


Рис. 55. Перфорированный синапс (по Спацек (Spacek), 2018)

Подобные расхождения в понимании термина «синапс» могут вносить путаницу при описании природы взаимодействия между нейронами, поэтому их следует обязательно различать. В целом гомосинаптические соединения характерны для нервно-мышечных соединений, да и то с известными оговорками в плане степени ветвления двигательного аксона (см. выше). Центральные межнейронные синапсы обычно относятся к ярко выраженным гетеросинаптическим соединениям.

СМЕШАННЫЕ СИНАПСЫ

Особую морфологическую группу представляют синапсы со смешанным (электрохимическим) механизмом передачи сигнала. Как и в случае с электрическими синапсами, их функциональные характеристики были описаны раньше тонких морфологических деталей.

Одним из характерных примеров таких контактов является чашевидный синапс ресничного узла (*ciliary ganglion*) цыпленка, подробное

описание строения которого дано А. де Лоренцо (A. De Lorenzo, 1960). В этом случае (рис. 56) расширенная часть отростка пресинаптического (преганглионарного) нейрона более чем наполовину окружает тело постсинаптической клетки (постганглионарного нейрона). Снаружи этой системы находятся шванновские клетки, плотно изолирующие область синапса, прежде всего электрически.

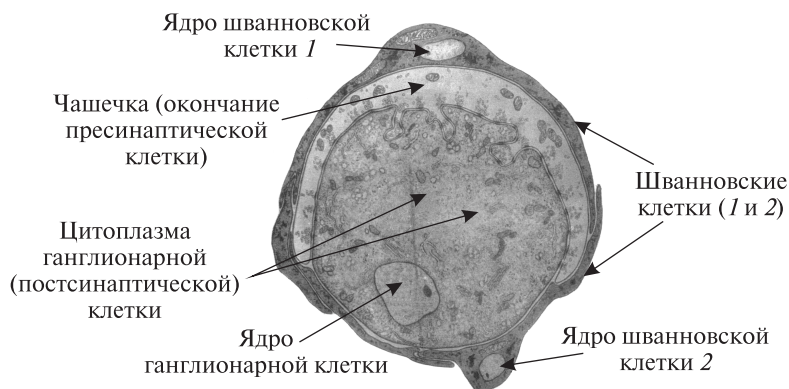


Рис. 56. Чашевидный синапс цилиарного ганглия цыпленка (по де Лоренцо (De Lorenzo), 1960)

В 1963 г. А. Мартин и Г. Пилар (A. Martin & G. Pilar, 1963) обнаружили, что при электрической стимуляции пресинаптической клетки наблюдается двухкомпонентная реакция постсинаптического нейрона (рис. 57).

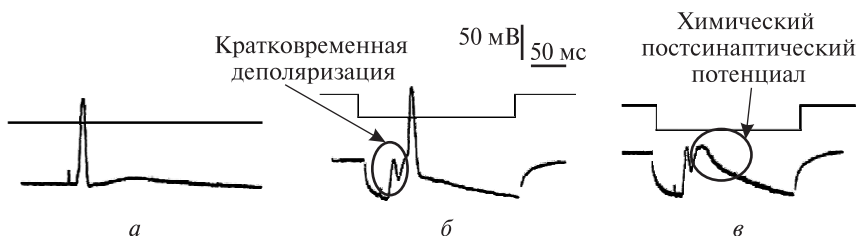


Рис. 57. Передача сигнала в цилиарном ганглии цыпленка: а — стимуляция преганглионарного волокна вызывает появление потенциала действия в постсинаптическом нейроне; б — при гиперполяризации постсинаптического нейрона обнаруживается ранняя кратковременная деполяризация, обусловленная «затеканием» тока из пресинаптического волокна; в — выявление химического ПСП при еще более сильной гиперполяризации

Начальная кратковременная компонента обусловлена постоянным электрическим током, затекающим в постсинаптическую клетку. Вторая компонента представляет собой классический возбуждающий постсинаптический потенциал, генерируемый под действием медиатора (возникает через 1,5–2 мс после первой, уменьшается при гиперполяризации постсинаптического нейрона, блокируется *d*-тубокурарином, антагонистом холинергической передачи).

В нормальных условиях примерно для половины исследованных чашевидных синапсов цилиарного ганглия характерна электрическая передача в прямом направлении (ортодромная), а для большинства также и в обратном (антидромная).

Поскольку между клетками цилиарного ганглия существует эффективная химическая передача, более быстрая электрическая передача (в прямом, и особенно в обратном направлении) не имеет особого функционального значения. Постганглионарные волокна, отходящие от цилиарного ганглия, иннервируют гладкую мускулатуру глаза, они обеспечивают изменение размера его зрачка и аккомодацию, реакции, в которых выигрыш в несколько миллисекунд вряд ли можно считать значимым.

Изначально такую «дополнительную» электрическую компоненту рассматривали как побочное следствие большой площади синаптического контакта, компенсирующей высокое электрическое сопротивление плазматических мембран. Детальные электронномикроскопические наблюдения показали, что одиночное миелинизированное волокно, проходящее в составе глазодвигательного нерва, разветвляется и образует множественные, лишенные миелиновой оболочки, бутоны. Они контактируют с поверхностью аксонного холмика ряда коротких дендритов и тела постганглионарного нейрона, формируя гетеросинаптическое соединение. Область контакта непосредственно окружена немиелинизирующими шванновскими клетками, в то время как несинаптические участки тела постганглионарного нейрона покрыты миелиновой оболочкой, а у основания его аксона находится начальный перехват Ранвье. Суммарная площадь постсинаптической мембраны, расположенной под аксональными бутонами, оценивается в $\sim 16\,000\text{ мкм}^2$. Из них на долю участков, обеспечивающих химическую синаптическую передачу, приходится $\sim 9\%$, а на долю электрической — в 50 раз меньше (всего $0,17\%$).

Смешанные синапсы хорошо изучены на примере соединений окончаний гигантских миелинизированных бляшек (*large myelinated club endings*, LMCE), представляющих собой отростки слуховых чувствительных нейронов, с маутнеровскими нейронами (М-клетками) мозга рыб (рис. 58).

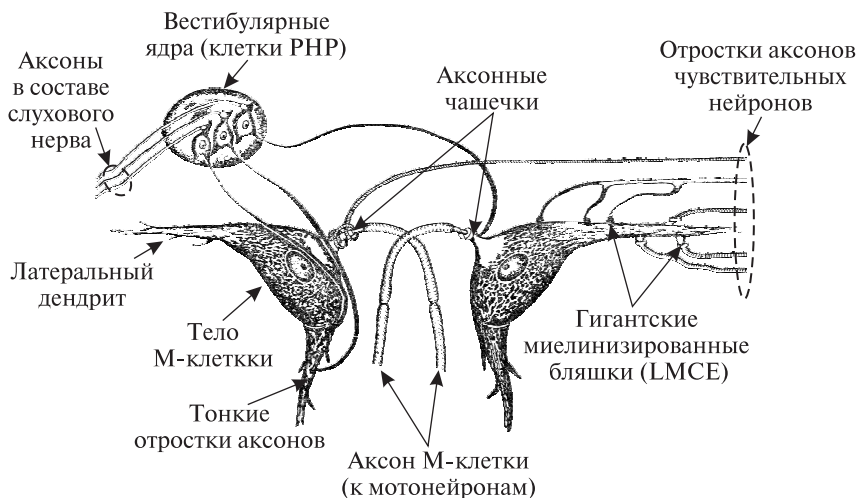


Рис. 58. Упрощенная схема маутнеровских нейронов и связей костных рыб (по Ретцлафф (Retzlaff), 1954):
 синаптические входы к маутнеровским нейронам (М-клеткам) от разных источников показаны отдельно для левой и правой сторон.
 Связи, образованные аксонами М-клеток (с мотонейронами и возвратные терминали) — не представлены

Парные, связанные реципрокным тормозным синапсом, маутнеровские нейроны вовлечены в реализацию рефлекса избегания (бегства), который у костистых рыб выражается в резких ударах хвостом, приводящих к тому, что рыбы быстро уплывают из опасной зоны. Маутнеровские нейроны интегрируют сигналы от органов чувств и посредством гигантских аксонов передают импульсы на противоположную сторону — к мотонейронам, иннервирующим мускулатуру хвоста.

В области такого гомосинаптического соединения насчитывается ~60–260 формирующих щелевые контакты кластеров, расположенных между активными зонами, включающими глутамат-содержащие синаптические везикулы (светлые, округлые, ~50 нм в диаметре) и находящихся строго напротив рецепторов, «смонтированных» с белками постсинаптической плотности постсинаптической клетки (рис. 59). Всего в таком контакте насчитывается немногим больше 100 тыс. щелевых каналов.

Потенциал действия в пресинаптическом волокне приводит к появлению первой, высокоамплитудной фазы деполяризации М-клетки, сопровождаемой быстрым (<0,5 мс) появлением второй, низко-

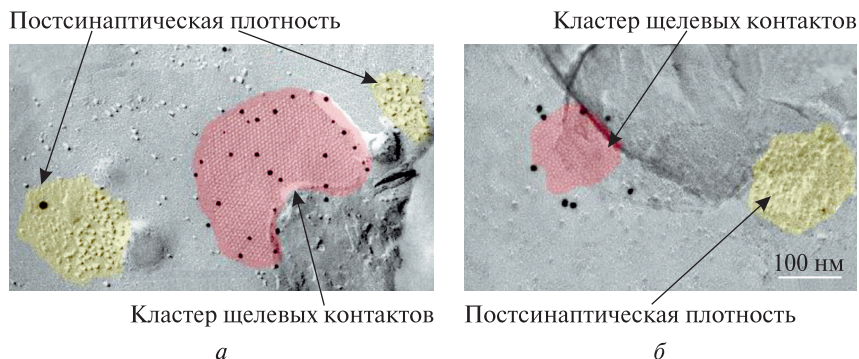


Рис. 59. Смешанные синапсы в нервной системе рыб (а, палочковидные гигантские миелинизированные окончания карася) и млекопитающих (б, нижнее ядро оливы продолговатого мозга крысы) (по Переда и др. (Pereda et al.), 2015):

использована техника замораживания-скалывания в сочетании с иммуногистохимическим маркированием белков контакта — темные точки. Для а — 10 нм частицы для Sx35 и 18 нм для NR1-субъединицы глутаматного NMDA-рецептора, для б — 20 нм частицы для Sx36 и 10 нм для NR1-субъединицы глутаматного NMDA-рецептора

амплитудной, но более пролонгированной, глутамат-зависимой фазы. Результатом будет максимально быстрая деполяризация латерального дендрита М-клетки, приводящая к генерации ей потенциала действия и активации соответствующих мотонейронов, вовлеченных в реализацию реакции бегства. С функциональной точки зрения такие соединения можно классифицировать как возбуждающие синапсы.

Интересно, но щелевые соединения в смешанных синапсах маунтнеровских нейронов относятся к гетеротипическим, т. е. их молекулярная организация на участке пресинаптической мембраны отличается от таковой на постсинаптической. Результатом будет формирование хоть и двустороннего электрического синапса, но с выраженными выпрямляющими свойствами. Причем более предпочтительным направлением распространения тока оказывается андромное — от дендрита М-клетки к аксону сенсорного нейрона, с коэффициентом 4:1.

В области аксонного холмика и начальных участков дендритов М-клеток широко встречаются тонкие отростки аксонов, содержащих более мелкие (~20–40 нм), уплощенные везикулы, включающие ГАМК или глицин. Стимуляция образующих их клеток приводит к гиперполяризации маунтнеровских нейронов, т. е. такие соединения относятся к тормозным контактам. Однако согласно данным электронной микроскопии, частицы типа коннексонов в них отсутствуют. Напомним,

что развитие торможения в случае химических синапсов ассоциируется с начальной генерацией нервного импульса в пресинаптическом нейроне, т. е. его возбуждении, а при переходе такой волны деполяризации через каналы щелевого соединения ее знак (полярность) не меняется. Другими словами, в этом случае требуется иной механизм, определяющий разнонаправленные изменения электрических свойств пре- и постсинаптической мембран.

Торможение играет важную роль в реакциях нейронной сети маутнеровских нейронов. Его во многом обеспечивает популяция нейронов пассивного гиперполяризационного потенциала (*passive hyperpolarizing potential* (PHP) cells). В случае одновременного возникновения импульса в левой и правой М-клетке, т. е. итогового одновременного сокращения мышц на обеих сторонах тела, никакого движения хвоста рыб происходить не будет. Из-за того, что сигналы от органов чувств практически не бывают симметричными по времени и амплитуде, один нейрон активируется раньше другого. При этом для нормальной реализации реакции бегства очень важно осуществить взаимное тормозное влияние одной маутнеровской клетки на другую (*реципрокное торможение*).

Расположенное на аксонах холмиках маутнеровских нейронов спиральное сплетение тонких волокон (отростков PHP cells, содержащих заполненные глицином синаптические пузырьки), погружено в так называемую *аксонную чашечку* (см. рис. 58). Последняя представляет собой сферическую структуру, состоящую из глиальных и нервных элементов, простирающуюся от аксонного холмика до начала миелиновой оболочки аксона.

Активация тонких нервных волокон вызывает действующий на аксонный холмик деполяризующий ток, приводящий к торможению маутнеровского нейрона. Генерация потенциала действия в нейроне (PHP cell), ипсилатеральным с М-клеткой, приводит к возникновению внеклеточной позитивной волны тока (*внешний гиперполяризующий потенциал*, ВГП) с максимальной амплитудой 10–15 мВ и длительностью 1 мс, наблюдаемой как у ипсилатеральной, так и у контрлатеральной маутнеровской клетки. В результате мембрана аксонного холмика гиперполяризуется, что затрудняет развитие нервного импульса. Таким образом, не происходит одновременного сокращения симметричных мышц хвоста рыб, что позволяет им успешно избежать опасности.

Торможение ипсилатеральной М-клетки значимо с точки зрения «отсечения» слабых по амплитуде, случайных и т. п. сигналов. В результате реакция бегства не срабатывает «вхолостую».

Возникает ситуация, аналогичная действию внеклеточных электродов на мембрану нервного волокна. Под положительным электродом (анодом) ток частично входит через мембрану клетки внутрь, что сопровождается изменением мембранного потенциала: в результате накопления положительных зарядов, поступающих к наружной поверхности мембраны, увеличивается трансмембранная разность потенциалов, т. е. происходит гиперполяризация (рис. 60).

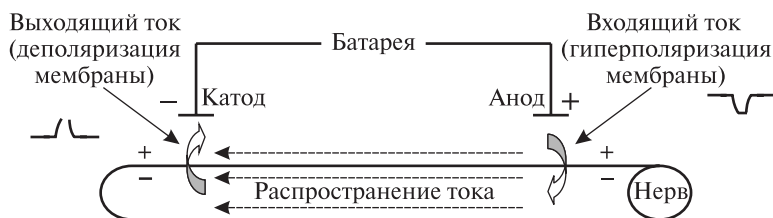


Рис. 60. Схема внеклеточной аппликации тока

Внешний гиперполяризующий потенциал имеет большую величину для контрлатеральной, нежели ипсилатеральной клетки, и его развитие повышает порог генерирования потенциала действия нейроном. Непосредственно после гиперполяризации маутнеровской клетки под действием внешнего гиперполяризационного потенциала в ней развивается собственная гиперполяризация, обусловленная действием медиатора на рецепторы мембраны аксонного холмика. Начальное кратковременное электрическое тормозное действие, благодаря короткому латентному периоду, обеспечивает более раннее торможение, которое затем продлевается за счет «нормального» химического постсинаптического потенциала. Фактически такие «смешанные» синапсы тормозного типа представляют собой модификацию, хоть и весьма специфическую, химического контакта, а не соединение, структурно сходное со смешанными синапсами возбуждающего типа.

Смешанные синапсы у позвоночных отмечены и в ЦНС млекопитающих. В спинном мозге крыс ~3—5 % от всех синапсов на теле и проксимальных дендритах вставочных и двигательных нейронов относятся к таким контактам.

Заметим, что термин «смешанный синапс» хоть и используется в научной литературе, но в какой-то мере представляется избыточным с точки зрения классификации синаптических контактов. В случае смешанных синапсов гетеросинаптического типа, когда каждый из пресинаптических бутонов аксона образует или электрический, или химиче-

ский контакт, любое из таких соединений — по сути, самостоятельный синапс (в узком смысле), что автоматически делает не совсем уместным выделение смешанного типа в качестве отдельного. Даже в случае гомосинаптического соединения участки, содержащие кластеры коннексонов, пространственно разнесены с областью активной зоны контакта, т. е. и здесь формируются фактически самостоятельные, электрические и химические контакты (рис. 59, 61). Смешанные синапсы в форме их гомосинаптического соединения представляют самый простой, начальный, способ взаимодействия химических и электрических синапсов, что в итоге и предопределяет функциональные характеристики нейронной сети.

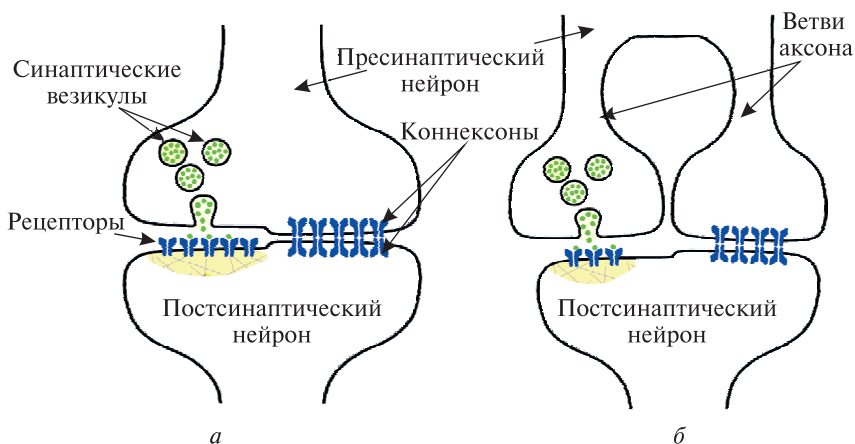


Рис. 61. Взаимодействие между химическим и электрическим типами контакта в синапсах смешанного типа:

а — гомосинаптическое соединение; б — гетеросинаптическое соединение

Механизм, лежащий в основе функционирования смешанных синапсов тормозного типа, совпадает с таковым для **эфаптической передачи** — формы взаимодействия близкорасположенных, немиелинизированных отростков нервных клеток, основанной на генерации распространяющимися нервными импульсами электрического поля (локальных полевых потенциалов), эффекты которого проявляются в отношении изначально неактивных волокон.

В 1940 г. Б. Катц и О. Шмитт показали (отчасти подтвердив схожие наблюдения Э. Дюбуа-Реймона второй половины XIX в.), что в системе из двух прилежащих друг к другу нервов, иннервирующих конечности краба *Carcinus maenas*, распространение потенциала действия

по одному из них приводит к изменению возбудимости интактного волокна. В частности, деполяризация «активного» нерва (возбуждение) вызывала гиперполяризацию «неактивного» волокна (торможение), а реполяризующие токи «активного» волокна приводили к легкой деполяризации «неактивного» нерва. Сам термин **эфапс** (от греч. *ephapsis* – прикасаться) был предложен А. Арванитакисом годом позже.

Импульсы, проходящие по группам нервных волокон, способны индуцировать возбуждение других параллельно идущих аксонов. Как правило, это требует наличия специфических условий, способствующих значительному возрастанию возбудимости отростка (например, изменение кальциевого гомеостаза). Тормозные эффекты эфаптической передачи могут быть обусловлены формированием внешнего гиперполяризационного потенциала (см. выше).

Подчеркнем, что не существует каких-либо оснований относить электрические синапсы к контактам «второго сорта» («second hand synapses», по меткому выражению Майкла Беннета (M. V. L. Bennett), одного из признанных лидеров в изучении щелевых контактов). С эволюционной точки зрения химическая коммуникация предшествует электрической, встречаясь уже у бактерий. Кажущаяся простота молекулярной организации щелевых соединений, по сравнению со структурой химического синапса, не делает их менее функциональными. Оба эти соединения являются полноправными участниками межклеточных взаимодействий в нервной ткани.

Контрольные вопросы

1. Типы гуморальной регуляции.
2. Молекулярная организация плотных и слипающихся контактов.
3. Молекулярное строение щелевых контактов.
4. Морфологические особенности возбуждающих химических синапсов.
5. Морфологические особенности тормозных химических синапсов.
6. Классификация электрических и химических синапсов.
7. Особенности строения смешанных синапсов и их типы.
8. Эфаптическая передача.

Тестовые задания

Внимание! Укажите **все** правильные варианты ответа на вопрос.

Вариант 1

1. Белки плотного контакта — это: 1. Клаудин 2. Нектин 3. Кадгерин 4. Окклюдин 5. Тубулин	6. Гены коннексинов: 1. Содержат интроны 2. Содержат экзоны 3. Возможен альтернативный сплайсинг 4. Содержат интроны в транслируемом участке гена
2. Механическую прочность тканям придают: 1. Плотные контакты 2. Слипающиеся контакты 3. Десмосомы 4. Щелевые контакты	7. Аксоны <i>en passant</i>: 1. Образуют слепые окончания 2. Образуют варикозные расширения 3. Содержат множественные участки с синаптическими везикулами 4. Не содержат синаптических везикул
3. Электрические синапсы: 1. То же, что десмосомы 2. То же, что щелевые контакты 3. Содержат электронноплотные частицы 4. Встречаются только в нервной ткани 5. Соединяют клетки глии	8. Синаптическая щель содержит: 1. Интегрины 2. Нейролигины 3. Кадгерины 4. Десмоколлины 5. PSD 95
4. Коннексоны: 1. Состоят из 4 субъединиц 2. Состоят из 6 субъединиц 3. 1 коннексон образует канал щелевого контакта 4. 1 коннексон образует полуканал щелевого контакта 5. Способны изменять конформацию	9. Асимметричные синапсы: 1. Это синапсы 1-го типа по Грэю 2. Это синапсы 2-го типа по Грэю 3. Их пресинаптическая мембрана толще постсинаптической 4. Их постсинаптическая мембрана толще пресинаптической 5. Синаптические везикулы ~10–30 нм 6. Обычно возбуждающего типа
5. Иннексины: 1. Содержат 2 внеклеточные петли 2. Содержат 2 внутриклеточные петли 3. Внеклеточная петля содержит 3 Cys-последовательности 4. Содержат гликозилированный остаток 5. Образуют только полные каналы щелевого контакта 6. Образуют обособленные полуканалы	10. Смешанные синапсы: 1. Встречаются в нервной ткани низших позвоночных 2. Встречаются в нервной ткани человека 3. Представлены только гетеросинаптическими соединениями 4. Обеспечивают двустороннюю передачу сигнала через область контакта 5. Обеспечивают развитие только тормозных процессов

Вариант 2

1. Белки слипающегося контакта — это: 1. Десмоглеины 2. Десмоколлины 3. Нектины 4. Кадгерины 5. Окклюдины	6. Гены иннексинов: 1. Содержат интроны 2. Содержат экзоны 3. Возможен альтернативный сплайсинг 4. Транслируемые участки гена без интронов
2. Обмен содержимым цитоплазмы возможен благодаря: 1. Плотным контактам 2. Слипающимся контактам 3. Десмосомам 4. Щелевым контактам 5. Химическим синапсам	7. Лентовидные синапсы: 1. Встречаются в интернейронах коры 2. Характерны для первично-сенсорных клеток 3. Удерживают до 3000 везикул в активной зоне 4. Их особый маркер — белок RYBEYE 5. Их особый маркер — SNARE белки
3. Щель электрического синапса: 1. Не содержит каких-либо частиц 2. Содержит электронноплотные частицы 3. Шириной 2–4 нм 4. Шириной 10–20 нм 5. Шире между клетками в тканях позвоночных 6. Шире между клетками в тканях беспозвоночных	8. Постсинаптическая плотность: 1. Простирается вглубь цитоплазмы ~на 50 нм 2. Простирается вглубь цитоплазмы ~на 0,5 мкм 3. Состоит из множества (~500) белков 4. Одинакова для возбуждающих и тормозных синапсов 5. Различна для синапсов разного типа
4. Иннексоны: 1. Состоят из 4 субъединиц 2. Состоят из 8 субъединиц 3. 2 иннексона образуют канал щелевого контакта 4. 2 иннексона образуют полуканал щелевого контакта 5. Не способны изменять конформацию	9. Симметричные синапсы: 1. Это синапсы 1-го типа по Грэю 2. Это синапсы 2-го типа по Грэю 3. Их постсинаптическая мембрана толще пресинаптической 4. Толщина синаптических мембран одинакова 5. Синаптические везикулы ~30–60 нм 6. Обычно тормозного типа
5. Коннексины: 1. Содержат 1 внеклеточную петлю 2. Содержат 1 внутриклеточную петлю 3. Внеклеточная петля содержит 2 Cys последовательности 4. Содержат гликозилированный остаток 5. Никогда не образуют обособленный в мембране полуканал 6. Образуют полное щелевое соединение	10. Аутапс: 1. Представляет межнейронный контакт 2. Контакт между аксоном и телом одного и того же нейрона 3. Может представлять собой электрический синапс 4. Может представлять собой химический синапс 5. Может быть только тормозного типа

Определения, препараты и ситуационные задачи

Внимание! При ответе на задания раздела требуется аргументировано доказать отстаиваемое положение или привести термин, определение которого представлено.

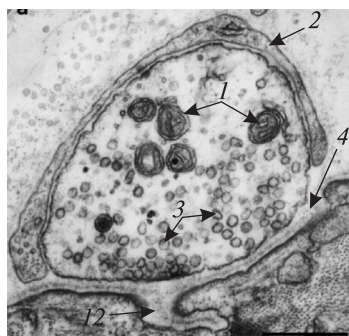
Назовите **термин**.

1. Морфологические структуры, возникающие в местах соприкосновения клеток в тканях.
2. Основной белок слипающегося контакта, внеклеточный домен которого разделен на пять повторяющихся субединиц, каждая из которых содержит Ca^{2+} -связывающие последовательности.
3. Электронноплотные частицы в участках соприкасающихся мембран щелевого контакта, обнаруживаемые в тканях позвоночных.
4. Белки, все изоформы которых содержат 2 Cys-последовательности в каждой внеклеточной петле и гликозилированный участок в одной из внеклеточных петель.
5. Многочисленные мембранные структуры в области расширенных нервных окончаний, содержащие выделяемое во внеклеточное пространство химическое вещество.
6. Отросток нейрона с периодически повторяющимися по его ходу расширениями, содержащими синаптические пузырьки.
7. Белковые компоненты активной зоны синапса первично-сенсорных нейронов, способных одновременно удерживать несколько тысяч синаптических везикул.
8. Образованный аксоном нейрона контакт с собственным телом или дендритом.
9. Содержащие как везикулы, так и коннексоны контакты нервной ткани.
10. Взаимодействие близкорасположенных, немиелинизированных отростков нервных клеток, без формирования синаптических структур.

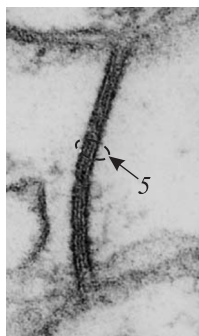
Препараты

Внимание! При ответе на задания раздела требуется дать ответ на вопрос по структуре указанного препарата (микрофотографии).

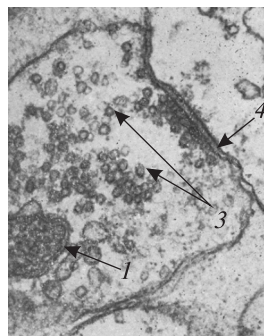
1. Укажите типы синаптических контактов, представленных на рисунке (a–г). Укажите характерные морфологические признаки, характеризующие каждое из этих соединений (1–12).



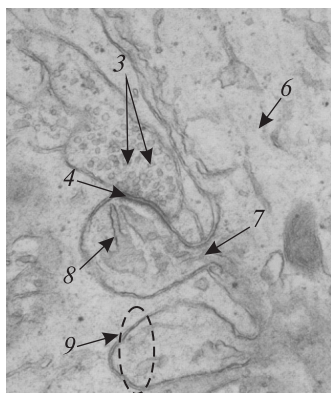
a



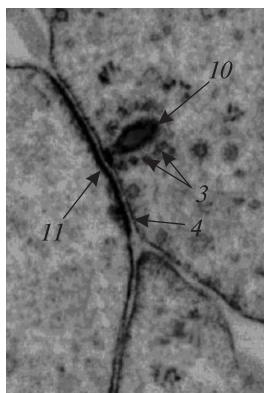
б



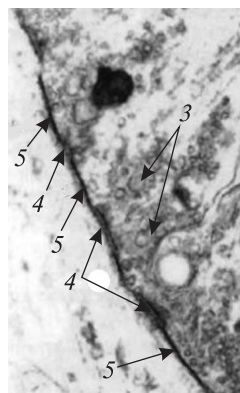
в



г



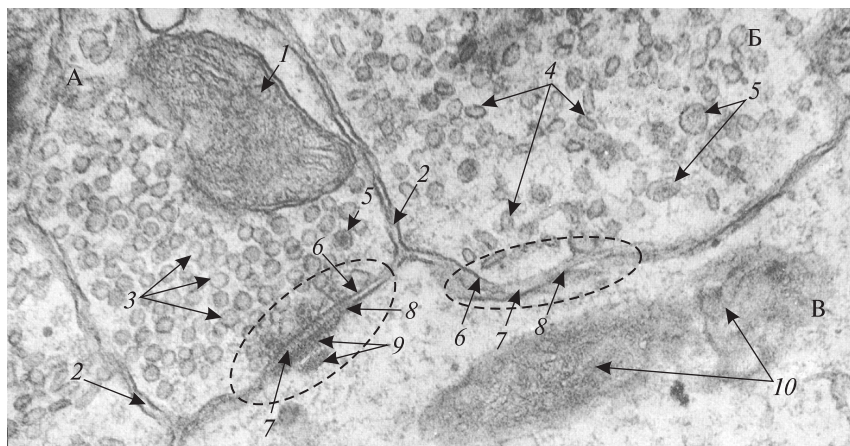
д



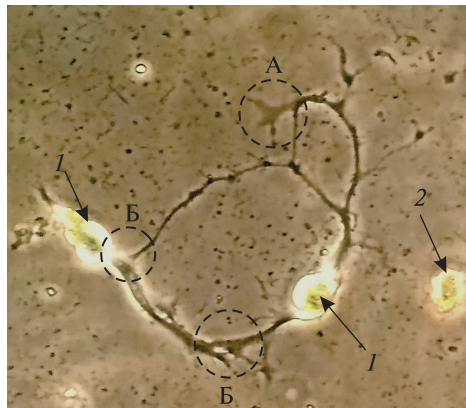
е

Предполагаемая схема анализа включает следующие пункты: 1) выяснение типа синапса — химический или электрический; 2) установление подтипа химических синапсов — нейро-нейрональные, нервно-мышечные, смешанного типа, симметричные/асимметричные, лентовидные, аксо-дендритные и т. п.; 3) определение основных структур синаптического контакта (пре- и постсинаптические мембраны, синаптические везикулы, митохондрии, глиальные элементы и т. п.).

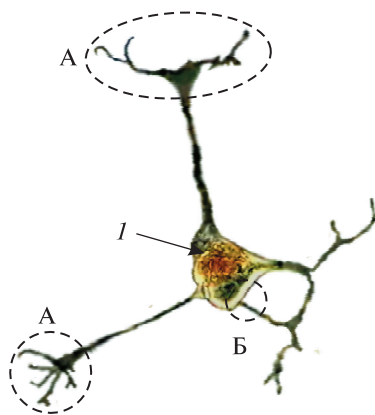
2. Аргументированно укажите тип (подтип) соединений, расположенных в выделенных пунктиром областях. Приведите наименование структур, отмеченных стрелками (1–10). Различаются ли типы соединений между структурами А–В и Б–В рисунка? Принадлежат ли объекты А и Б одной или двум различным клеткам?



3. Для культуры нервных клеток укажите объекты, обозначенные стрелками (1–2). Одинаковы или нет объекты, расположенные в выделенных пунктиром участках (А и Б) в пределах одной части рисунка (а или б)? Совпадают ли объекты одноименных областей (А и Б) разных частей рисунка (а и б) друг с другом?

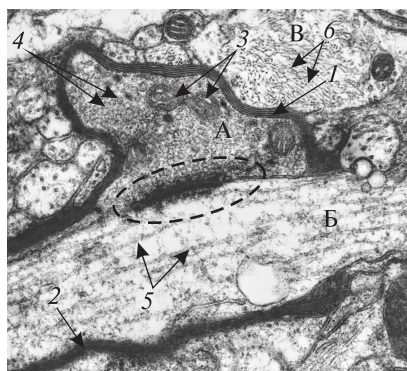


а

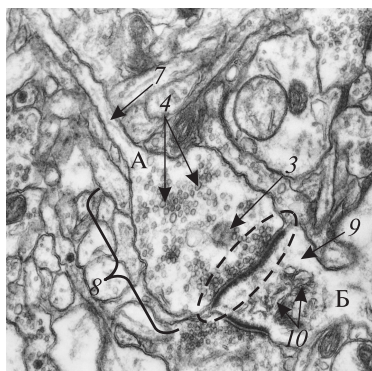


б

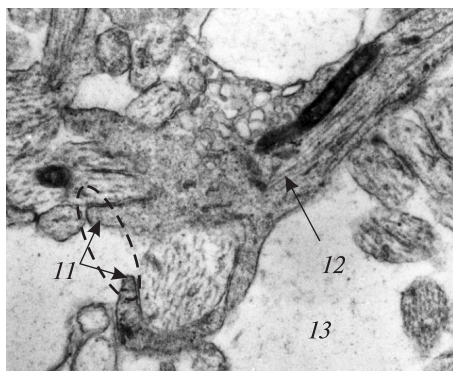
4. Для каждой из представленных электронномикроскопических фотографий (а–в) укажите тип межклеточного контакта в отмеченных пунктиром областях. Приведите названия структур, отмеченных стрелками (1–12).



a



б



в

Одинаковые ли типы соединений (выделены пунктиром) представлены в частях *a* и *б* рисунка? Совпадают ли наименования структур А и Б в частях *a* и *б* рисунка? Какой тип соединения представлен в части *в*? К какому типу клеток нервной ткани относятся объекты А, Б и В части *a* рисунка?

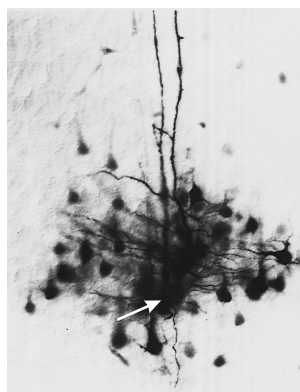
Ситуационные задачи

Внимание! При ответе на задания раздела требуется аргументировано доказать отстаиваемое положение.

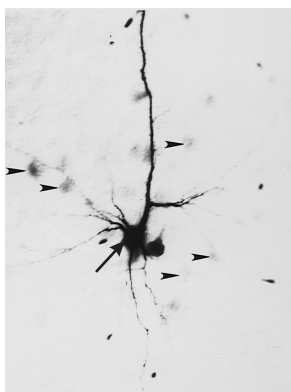
1. В ходе генетического эксперимента были получены полные нокауты мышей по гену, кодирующему образование белка RYBEYE. Приведет ли это к нарушению синаптической передачи у этих особей, и если да, то в каких типах клеток (синапсов)?

2. В участке нервной ткани при помощи специальных, меченных антителами наночастиц, были инактивированы белки типа PSD 95. Как изменится баланс между торможением и возбуждением в этом участке мозга?

3. На рисунке представлены фотографии, отражающие характер распространения низкомолекулярного красителя, инъецированного в одну из клеток скопления (отмечена длинной стрелкой) в составе коры больших полушарий. Какой тип соединения характеризует нейроны указанных кластеров? Препарат, представленный в какой из частей рисунка (*a* или *б*), получен от животного более раннего возраста?



a



б

4. Участки нервной ткани, примыкающие к телам маутнеровских нейронов продолговатого мозга рыб, обработали препаратом, переводящим коннексоны в закрытую конформацию. Как повлияет указанное воздействие на возможность реализации рыбами реакции бегства?

5. Районы нервных окончаний аксонов, содержащие сферические и плоские синаптические везикулы, обработали ботулотоксином, инактивирующим белки SNARE-комплекса. Вызовет ли это эффект в отношении синаптических пузырьков при интенсивной электрической стимуляции таких волокон по сравнению с необработанными нервными окончаниями? Будут ли отмечены различия для нервных окончаний в зависимости от формы синаптических везикул, в них содержащихся?

6. Имеется два участка нервной ткани. Один из них обработан специфическими антителами к белкам семейства кадгеринов и нектинов, а другой — антителами к десмоглеину и десмоколлину. По завершению временных сроков нейродифференцировки как будет соотноситься плотность синаптических контактов в указанных областях?

Ответы на вопросы раздела

Тест

№ варианта	Номер вопроса теста									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1, 4	2, 3	2, 3, 5	2, 4, 5	1, 6	1, 2	2, 3	1, 2, 3	1, 4, 6	1, 2, 4
2	3, 4	4	2, 3, 6	2, 3	2, 6	1, 2, 3	2, 3, 4	1, 3, 5	2, 4, 6	2, 3, 4

Термины

1 – межклеточные контакты; 2 – кадгерин; 3 – коннексоны; 4 – паннексины; 5 – синаптические пузырьки (везикулы); 6 – аксон(-ы) *en passant*; 7 – (синаптическая) лента; 8 – аутапс; 9 – синапсы смешанного типа; 10 – эфаптическая передача.

Препараты

1. Типы межклеточных соединений (относительные размеры разных препаратов не соблюдены)

a – нервно-мышечный синапс лягушки (по Холл и Сайнс (Hall & Sanes), 1993); *b* – щелевой контакт между клетками глии (по Спацек (Spacek), 2018); *в* – нейро-нейрональный синапс в стволе мозга рыб (по Шаде и Форду, 1976); *г* – шипиковый синапс на дендрите клетки Пуркинье мозжечка кошки (по Учизоно, 1980); *д* – ленточный синапс волосковой клетки внутреннего уха мыши (по Новиян и др. (Nouvian et al.), 2006); *e* – электрохимический (смешанный) синапс в стволе мозга рыб (по Переда и др. (Pereda et al.), 2013).

1 – митохондрии пресинаптического окончания нейрона; *2* – немиелинизирующие шванновские клетки; *3* – синаптические везикулы; *4* – синаптическая щель (разделенные «свободным» пространством мембраны контактирующих клеток); *5* – щелевой контакт; *6* – цитоплазма дендрита; *7* – шейка шипика; *8* – шипиковый аппарат; *9* – шипик; *10* – лента; *11* – постсинаптическая плотность; *12* – Т-трубочка.

Электрические синапсы (*b*) отличает наличие участков плотного прилегания мембран. При этом в межклеточном пространстве хорошо заметны электронноплотные частицы (коннексоны), контактирующие с мембранами связанных клеток. Химические синапсы (*a*, *в*, *г*, *д*) отличает наличие синаптической щели и синаптических везикул в пределах одной из клеток контакта. Нервно-мышечные соединения (*a*) могут быть отдифференцированы на основании системы Т-трубочек мышечной клетки и шванновских клеток в области окончания аксона (моторной бляшки). Аксо-дендритные соединения (*в*, *г*) отличает наличие боковых выростов постсинаптической клетки, соединенных с ней узкой шейкой (шипиков дендрита) и содержащих комплекс цистерн (шипиковый аппарат). Для синапсов между первично-сенсорными клетками и нейронами (*д*) характерно наличие лент, удерживающих в активной зоне синапса множество синаптических везикул. В смешанных синапсах (*e*) видны череду-

ющиеся участки плотного прилегания мембран и области, отделенные друг от друга синаптической щелью, пресинаптическая часть которых содержит многочисленные синаптические пузырьки.

2. Синапсы на поверхности дендрита в передних рогах спинного мозга кошки (по Учизоно, 1980)

1 — митохондрия нервного окончания; 2 — межклеточное пространство; 3 — круглые синаптические везикулы; 4 — уплощенные синаптические везикулы; 5 — крупные синаптические везикулы с электронноплотным содержимым; 6 — пресинаптическая мембрана; 7 — синаптическая щель; 8 — постсинаптическая мембрана; 9 — постсинаптическая плотность; 10 — митохондрия постсинаптической клетки.

Образованные соединения относятся к синапсам химического типа, определяемым по наличию синаптических везикул (3–5) в одной из клеток контакта, а также выраженной синаптической щели (7), разделяющей взаимодействующие клетки. Синапс между объектами А и В — асимметричный, вероятно возбуждающий, глутаматергический, между Б и В — симметричный, тормозного типа, ГАМК/глицин эргический. В случае асимметричного синапса благодаря наличию постсинаптической плотности (9) толщина постсинаптической мембраны (8) выше по сравнению с пресинаптической (6). Округлые везикулы (3) характерны для возбуждающих синапсов, использующих глутамат в качестве нейромедиатора, а плоские (4) — для тормозных контактов, содержащих ГАМК и/или глицин. Кроме того, в обоих случаях видны крупные везикулы с электронноплотной сердцевиной — вероятно, содержат нейропептиды, выступающие в качестве ко-медиаторов в обоих типах синапсов.

Объекты А и Б — отростки *разных* нейронов. Согласно принципу Дейла, нейрон един в своей нейромедиаторной природе, т. е. не существует различий в химизме различных нервных окончаний, отходящих от одной клетки. Поскольку отмеченные нами синапсы, вероятно, содержат разные типы медиатора, как это следует из анализа формы синаптических везикул и общей морфологии контакта, то они должны принадлежать разным нейронам.

3. Культивируемые нейроны моллюска *Lymnaea stagnalis*

1 — нейрон с отростками; 2 — нервная клетка, не сформировавшая отростки.

В обеих частях рисунка (а и б) выделенный участок А представляет собой конус роста аксона. Области Б (часть а) соответствуют участкам формирования синаптических контактов между двумя нейронами (отростка с сомой, вверху слева и двух отростков друг с другом, внизу в центре). В области Б (часть б) отросток нервной клетки образует контакт (синапс) с телом собственного нейрона, следовательно, такое соединение можно классифицировать как *аутоанс*.

4. Синаптические окончания нервных клеток (по Спаек (Spacek), 2018)

1 — миелиновая оболочка аксона (пресинаптического); 2 — миелиновая оболочка аксона (постсинаптического); 3 — митохондрии; 4 — синаптические везикулы; 5 — микротрубочки аксона; 6 — филаменты в цитоплазме астроцита; 7 — окончание аксона (шейка); 8 — расширенное окончание аксона (бутона); 9 — цитоплазма дендрита; 10 — шипиковый аппарат; 11 — филоподии конуса

роста дендрита; 12 — цитоплазма дендрита с нитями актина; 13 — внеклеточное пространство.

В отмеченных областях рисунка представлены химические синапсы — аксо-аксональный (а) и аксо-дендритный (б). В обоих случаях расширенное пресинаптическое окончание аксона (А, определяемое по наличию синаптических везикул (4)) контактирует со структурами постсинаптической клетки (Б). О его «аксонной» природе говорит выраженная миелиновая оболочка (часть а) или морфология отростка с бутоном, «сядущим» на длинной шейке (часть б). Наличие миелиновой оболочки, окружающей участки цитоплазмы с продольными плотными образованиями (микротрубочками), позволяет идентифицировать объект Б (часть а) как аксон. Скопление мембран-подобных структур, расположенных под участком постсинаптической плотности, позволяет идентифицировать их как шипиковый аппарат, а следовательно объект Б (часть б) — дендрит. Объект В (часть а) представляет собой отросток глиальной клетки (астроцита), определяемой по наличию промежуточных филаментов (б) в цитоплазме. В выделенном участке части в рисунка какой-либо межклеточный контакт отсутствует — филоподии дендрита «внедряются» в свободные участки межклеточного пространства.

Ситуационные задачи

1. Белок RYBEYE является уникальным для синаптических лент. Можно ожидать нарушения нормального функционирования лентовидных синапсов, связанного с невозможностью осуществления градуального ответа на внешний стимул. Как следствие, функциональная активность первично-сенсорных нейронов органа зрения, слуха и равновесия будет существенно нарушена.

2. Белок PSD 95 является активным компонентом постсинаптической плотности в глутаматергических синапсах возбуждающего типа. Его инактивация существенно ограничит присутствие глутаматных NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране, и снизит эффективность действия данного медиатора. В то же время функциональные характеристики тормозных путей не пострадают, так как основными белками их постсинаптической плотности являются гефирин и профилин. Следовательно, можно ожидать усиления тормозных процессов в рассматриваемом участке мозга.

3. Щелевые соединения способны пропускать крупные (до 1 кДа) молекулы, которые, таким образом, могут относительно свободно распространяться «по цепочке» связанных посредством электрических синапсов нейронов. С возрастом число соединений такого типа уменьшается, как следствие возрастания специфичности нейронов, поэтому препарат части а (рис. 3.5) получен от более молодой особи, в сравнении с препаратом, представленным в части б рисунка (по Переда и др. (Pereda et al.), 1993).

4. Практически не повлияют. Электрические синапсы (щелевые контакты) фактически дублируют действие химических возбуждающих синапсов, в случае соединений смешанного типа окончаний гигантских миелинизированных бляшек на участках дендритов маутнеровских нейронов. А согласно условиям

задачи, их (химических синапсов) функция оказывается незатронутой. В то же время реализация тормозных процессов в нейронной сети маутнеровских нейронов, имеющих критически важное значение для координации работы всей сети и осуществления реакции бегства, связано с развитием *внешнего гиперполяризационного потенциала*, не требующего наличия щелевого соединения между клетками.

5. Белки SNARE «отвечают» за процесс слияния синаптических везикул с плазматической (пресинаптической) мембраной и выброс нейромедиатора в синаптическую щель. Их инактивация делает невозможным экзоцитоз синаптических везикул, а, следовательно, интенсивная электрическая стимуляция не будет приводить к уменьшению их количества в области нервного окончания, как это имеет место в нормальных условиях. Белки SNARE обеспечивают экзоцитоз синаптических везикул как в синапсах возбуждающего типа, содержащих сферические везикулы, так и в тормозных синапсах, использующих плоские везикулы, т. е. являются универсальными. Поэтому не приходится ожидать различий в наблюдаемых эффектах для нервных окончаний разного морфологического (функционального) типа.

6. Химические синаптические контакты можно определить как высокоспециализированные слипающиеся контакты. Следовательно, инактивация белков, опосредующих такое скрепление клеток друг с другом (кадгерины, нектины), делает невозможным их формирование и приведет к итоговому снижению числа синапсов. Соединения по типу десмосом, сформированные при участии десмоглеина и десмоколлина, направлены преимущественно на поддержание механической прочности тканей, оказывая ограниченный эффект на характер взаимодействия отростков нервных клеток с их мишенями.

ПОСЛЕСЛОВИЕ

Разнообразие клеточных типов и способов их взаимодействия друг с другом в нервной ткани поражает как структурным, так и функциональным различием. В определенной степени можно утверждать, что каждый нейрон является *уникальным* образованием, в лучшем случае он только кажется похожим на свое ближайшее окружение. Организация нервной ткани в полной мере подчеркивает неприемлемость догматических утверждений даже для описания отдельных клеток, не говоря уже о компоновке нервных центров. Можно говорить лишь о предпочтительной структуре нейронов и синапсов в соответствии с выполняемыми ими функциями. Другими словами, практически не существует «запретов» на использование каких-либо типов нейронов и синапсов в мозге.

Не стоит также забывать, что клетки и контакты нервной ткани относятся к динамическим компонентам, число, размеры, форма и т. п. которых может и претерпевает существенные, часто качественные изменения по ходу непрерывно идущего онтогенеза. Знание структурных особенностей нейронов, глии и синапсов, обеспечивающих динамическую организацию нейронных сетей мозга, имеет первоочередное значение для понимания базовых функций мозга. Они могут послужить основой для разработки и совершенствования самообучающихся систем искусственного интеллекта.

Кроме того, наши знания о морфологии нервных клеток и контактов по-прежнему продолжают базироваться на экспериментальных данных, полученных при изучении мозга ограниченного числа видов животных, да и сама степень изученности, по клеточным меркам, для каждого из них весьма далека от идеальной. Детализация строения остающихся малоисследованных участков, несомненно, принесет новое в наши представления о морфо-функциональной организации нервной ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основной

- От нейрона к мозгу / Дж. Г. Николс [и др.]. М., 2012.
- Hammond, C.* Cellular and Molecular Neurobiology / C. Hammond. Academic Press, 2001.
- Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical / ed. by Donald W. Pfaff, Nora D. Volkow. New York, 2016.
- Principles of neural science / E. R. Kandel [et al.] // McGraw-Hill Education. Medical. 2012.
- Spacek, J.* Atlas of Ultrastructural Neurocytology / J. Spacek // Atlas of Ultrastructural Neurocytology [Electronic resource]. 2018. Mode of access: <http://synapseweb.clm.utexas.edu/atlas>. Date of access: 15.11.2018.

Дополнительный

- Алмазов, И. В.* Атлас по гистологии и эмбриологии / И. В. Алмазов, Л. С. Сутулов. М., 1978.
- Батуев, А. С.* Нейрофизиология коры головного мозга / А. С. Батуев. Л., 1984.
- Катц, Б.* Нерв, мышца и синапс / Б. Катц. М., 1969.
- Костюк, П. Г.* Физиология центральной нервной системы / П. Г. Костюк. Киев, 1977.
- Кэндел, Э.* Клеточные основы поведения / Э. Кэндел. М., 1980.
- Поляков, Г. И.* О принципах нейронной организации мозга / Г. И. Поляков. М., 1965.
- Привес, М. Г.* Анатомия человека / М. Г. Привес, Н. К. Лысенков, В. И. Буш-кович. СПб., 1998.
- Сахаров, Д. А.* Генеалогия нейронов / Д. А. Сахаров. М., 1973.
- Сидоров, А. В.* Физиология межклеточной коммуникации / А. В. Сидоров. Минск, 2008.
- Сравнительная физиология животных : в 3 т. / под ред. Л. Проссера. М., 1977.

- Физиология человека : в 3 т. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М., 1996. Т. 1.
Хем, А. Гистология / А. Хем, Д. Кормак. М., 1982–83. Т. 1–5.
Ходжкин, А. Нервный импульс / А. Ходжкин. М., 1965.
Шаде, Дж. Основы неврологии / Дж. Шаде, Д. Форд. М., 1976.
Шмидт-Ниельсен, К. Физиология животных: приспособление и среда : в 2 кн. / К. Шмидт-Ниельсен. М., 1982.
Экклс, Дж. Физиология нервных клеток / Дж. Экклс. М., 1959.
Экклс, Дж. Физиология синапсов / Дж. Экклс. М., 1966.
Eccles, J. C. The Cerebellum as a Neuronal Machine / J. C. Eccles, M. Ito, J. Szentagothai. Heidelberg, 1967.
Essential cell biology / B. Alberts [et al.]. New York and London, 1998.
Gilbert, S. F. Developmental Biology. 9-th Edition / S. F. Gilbert. Sunderland, MA, 2009.
Hill, M. UNSW Embryology / M. Hill // UNSW Embryology [Electronic resource]. 2011. Mode of access: <http://php.med.unsw.edu.au/embryology>. Date of access: 15.09.2011.
Neurotransmitters, Drugs and Brain Function / ed. R. A. Webster. Chichester, 2001.
Sanes, D. H. Development of the Nervous System / D. H. Sanes, T. A. Reh, W. A. Harris // Academic Press. 2005.
Society for Developmental Biology [Electronic resource]. 2011. Mode of access: <http://www.sdbonline.org>. Date of access: 15.09.2011.
The Human Nervous System: Structure and Function / C. R. Noback [et al.]. Humana Press, 2005.
Van De Graaff, K. M. Human Anatomy / K. M. Van De Graaff. McGraw-Hill Companies, 2002.
Von Bohlen und Halbach, O. Neurotransmitters and Neuromodulators / O. von Bohlen und Halbach, R. Dermietzel. Darmstadt, 2002.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Bertivoglio, M.* Camillo Golgi / M. Bertivoglio // NobelPrize. org. Nobel Media AB 2019 [Electronic resource]. 2019. URL: <http://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1906/golgi/article> (date of access: 25.08.2019).
2. *Шаде, Дж.* Основы неврологии / Дж. Шаде, Д. Форд. М., 1976.
3. От нейрона к мозгу / Дж. Г. Николс [и др.]. М. : Либроком, 2012.
4. *Spacek, J.* Atlas of Ultrastructural Neurocytology / J. Spacek // Atlas of Ultrastructural Neurocytology [Electronic resource]. 2018. URL: <http://synapseweb.clm.utexas.edu/atlas> (date of access: 15.11.2018).
5. *Einarson, L.* Variations in the basophilia of nerve cells associated with increased cell activity and functional stress / L. Einarson, E. Krogh // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1955. Vol. 18, № 1. P. 1–12.
6. *Bodian, D.* The generalized vertebrate neuron / D. Bodian // Science. 1962. Vol. 137, № 3527. P. 323–326.
7. *Hamlyn, L. H.* An electron microscope study of pyramidal neurons in the Ammon's Horn of the rabbit / L. H. Hamlyn // J. Anat. (L.) 1963. Vol. 97, pt 2. P. 189–201.
8. *Gray, E. G.* Axo-somatic and axodendritic synapses of the cerebral cortex: an electron microscope study / E. G. Gray // J. Anat. (L.) 1959. Vol. 93. P. 420–433.
9. *Экклс, Дж.* Физиология синапсов / Дж. Экклс. М., 1966.
10. *Wachtel, H.* A direct synaptic connection mediating both excitation and inhibition / H. Wachtel, E. R. Kandel // Science. 1967. Vol. 158, iss. 3805. P. 1206–1208.
11. *Dale, H. H.* Pharmacology of nerve-endings / H. H. Dale // Proc. R. Soc. Med. 1935. Vol. 28. P. 319–322.
12. *Проссер, Л.* Центральная нервная система / Л. Проссер // Сравнительная физиология животных. М., 1978. Т. 3. С. 5–163.
13. *Moroz, L. L.* NeuroSystematics and Periodic System of Neurons: Model vs Reference Species at Single-Cell Resolution / L. L. Moroz // ACS Chem. Neurosci. 2018. Vol. 9. P. 1884–1903.
14. *Bodmer, D.* Wnt5a mediates nerve growth factor-dependent axonal branching and growth in developing sympathetic neurons / D. Bodmer [et al.] // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. P. 7569–7581.
15. *von Bartheld, C. S.* The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting / C. S. von Bartheld, J. Bahney, S. Herculano-Houzel // J. Comp. Neurol. 2016. Vol. 524 (18). P. 3865–3895.

16. Principles of neural science / E. R. Kandel [et al.] // McGraw-Hill Education. Medical. 2012.
17. *Hatten, M. E.* Weaver mouse cerebellar granule neurons fail to migrate on wild-type processes in vitro // M. E. Hatten, R. K. H. Liem, C. A. Mason // J. Neurosci. 1986. Vol. 6. P. 2676–2683.
18. *Shrager, P.* Voltage-dependent sodium and potassium channels in mammalian cultured Schwann cells / P. Shrager, S. Y. Chiu, J. M. Ritchie // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1985. Vol. 82(3). P. 948–952.
19. *Robertson, J. D.* The ultrastructure of Schmidt-Lantermann clefts and related shearing defects of the myelin sheath / J. D. Robertson // J. Biophys. Biochem. Cytol. 1958. Vol. 4. P. 39–46.
20. *Van De Graaff, K. M.* Human Anatomy / K. M. Van De Graaff // McGraw-Hill Companies. 2002.
21. Физиология человека : в 3 т. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М., 1996. Т. 1.
22. Synaptic Functions of Hemichannels and Pannexons: A Double-Edged Sword / V. Abudara [et al.] // Front. Mol. Neurosci. 2018. Vol. 11. Article 435.
23. *Furuse, M.* Molecular Basis of the Core Structure of Tight Junctions / M. Furuse // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2010. Vol. 2.
24. *Gilbert, S. F.* Developmental Biology. 9-th Edition / S. F. Gilbert. Sunderland, MA, 2009.
25. *Meng, W.* Adherens Junction: Molecular Architecture and Regulation / W. Meng, M. Takeichi // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2009. Vol. 1.
26. *Delva, E.* The Desmosome / E. Delva, D. K. Tucker, A. P. Kowalczyk // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2009. Vol. 1.
27. *Furshpan, E. J.* Mechanism of nerve-impulse transmission at a crayfish / E. J. Furshpan, D. D. Potter // Nature. 1957. Vol. 180. P. 342–343.
28. *Revel, J. P.* Hexagonal array of subunits in intercellular junctions of the mouse heart and liver / J. P. Revel, M. J. Karnovsky // J. Cell Biol. 1967. Vol. 33. P. C7–C12.
29. Self-recognition: a constraint on the formation of electrical coupling in neurons / P. B. Guthrie [et al.] // J. Neurosci. 1994. Vol. 14. P. 1477–1485.
30. *Peracchia, C.* Low resistance junctions in crayfish. I. Two Arrays of Globules in Junctional Membranes / C. Peracchia // J. Cell Biol. 1973. Vol. 57(1). P. 54–65.
31. *Stauffer, K. A.* Isolation and purification of gap junction channels / K. A. Stauffer, N. M. Kumar, N. B. Gilula, N. Unwin // J. Cell Biol. 1991. Vol. 115. P. 141–150.
32. Hexadecameric structure of an invertebrate gap junction channel / A. Oshima [et al.] // J. Mol. Biol. 2016. Vol. 428. P. 1227–1236.
33. Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5 Å resolution / S. Maeda [et al.] // Nature. Vol. 458. P. 597–602.
34. *Perkins, G. A.* Formation of the gap junction intercellular channel requires a 30 degree rotation for interdigitating two apposing connexons / G. A. Perkins, D. A. Goodenough, G. E. Sosinsky // J. Mol. Biol. 1998. Vol. 277. P. 171–177.
35. Plasma Membrane Channels Formed by Connexins: Their Regulation and Functions / J. C. Saez [et al.] // Physiol. Rev. 2003. Vol. 83. P. 1359–1400.

36. *Scemes, E.* Connexins, pannexins, innexins: novel roles of «hemi-channels» / E. Scemes, D. C. Spray, P. Meda // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2009. Vol. 457. P. 1207–1226.

37. *White, T. W.* Genetic diseases and gene knockouts reveal diverse connexin functions / T. W. White, D. L. Paul // *Annu Rev. Physiol.* 1999. Vol. 61. P. 283–310.

38. *Учизоно, К.* Возбуждение и торможение. Морфология синапсов / К. Учизоно. Киев, 1980.

39. *LoGiudice, L.* The Role of Ribbons at Sensory Synapses / L. LoGiudice, G. Matthews // *Neuroscientist.* 2009. Vol. 15(4). P. 380–391.

40. Morphological Characterization of Molecular Complexes Present in the Synaptic Cleft / V. Lucic [et al.] // *Structure.* 2005. Vol. 13. P. 423–434.

41. *High, B.* Electron microscopic tomography reveals discrete transcleft elements at excitatory and inhibitory synapses / B. High, A. A. Cole, X. Chen, T. S. Reese // *Front. Synaptic. Neurosci.* 2015. Vol. 7. Article 9.

42. *Gray, E. G.* Electron microscopy of presynaptic organelles of the spinal cord / E. G. Gray // *J. Anat. Lond.* 1963. Vol. 97. P. 101–106.

43. Immunoelectron microscopic study of glutamate inputs from the retrosplenial granular cortex to identified thalamocortical projection neurons in the anterior thalamus of the rat / B. Wang [et al.] // *Brain Res. Bull.* 1999. Vol. 50. P. 63–76.

44. *Van der Loos, H.* Autapses in neocortex cerebri: synapses between a pyramidal cell's axon and its own dendrites / H. Van der Loos, E. M. Glaser // *Brain Res.* 1972. Vol. 48. P. 355–360.

45. *Hall, Z. W.* Synaptic structure and development: the neuromuscular junction / Z. W. Hall, J. R. Sanes // *Cell.* 1993. Vol. 72. P. 99–121.

46. *Robertson, J. D.* The ultrastructure of a reptilian myoneural junction / J. D. Robertson // *J. Biophysic. Biochem. Cytol.* 1956. Vol. 2. P. 381–394.

47. *De Lorenzo, A. J.* The fine structure of synapses in the ciliary ganglion of the chick / A. J. De Lorenzo // *J. Biophysic. Biochem. Cytol.* 1960. Vol. 7. P. 31–36.

48. *Martin, A. R.* Dual mode of synaptic transmission in the avian ciliary ganglion / A. R. Martin, G. Pilar // *J. Physiol. (L.).* 1963. Vol. 168. P. 443–463.

49. *Martin, A. R.* Transmission through the ciliary ganglion of the chick / A. R. Martin, G. Pilar // *J. Physiol. (L.).* 1963. Vol. 168. P. 464–475.

50. *Retzlaff, E. J.* Neurohistological basis for the functioning of paired half-centres / E. J. Retzlaff // *Comp. Neurol.* 1954. Vol. 101. P. 407–445.

51. Gap junction-mediated electrical transmission: Regulatory mechanisms and plasticity / A. E. Pereda [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta. Biomembranes.* 2013. Vol. 1828, iss. 1. P. 134–146.

52. *Nouvian, R.* Structure and Function of the Hair Cell Ribbon Synapse / R. Nouvian, D. Beutner, T. D. Parsons, T. Moser // *J. Membrane Biol.* 2006. Vol. 209. P. 153–165.

53. *Peinado A.* Extensive dye coupling between rat neocortical neurons during the period of circuit formation / A. Peinado, R. Yuste, L. C. Katz // *Neuron.* 1993. Vol. 10. P. 103–114.

54. *Robertson, J. D.* The ultrastructure of Mauthner cell synapses and nodes in goldfish brains / J. D. Robertson, T. S. Bodenheimer, D. E. Stage // *J. Cell Biol.* 1963. Vol. 19. P. 159–199.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
I. НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ.....	10
Особенности строения тела нервных клеток	10
Строение отростков нервных клеток.....	17
Классификация нервных клеток	26
Морфологические типы нейронов	26
Функциональные типы нейронов.....	35
Контрольные вопросы.....	41
Тестовые задания	41
Определения, препараты и ситуационные задачи	44
Ответы на вопросы раздела	47
II. КЛЕТКИ НЕЙРОГЛИИ	50
Типы глиальных клеток.....	52
Миелиновая оболочка отростков нейрона.....	57
Нервные волокна.....	61
Гематоэнцефалический барьер	67
Контрольные вопросы.....	71
Тестовые задания	71
Определения, препараты и ситуационные задачи	73
Ответы на вопросы раздела	77
III. СИНАПТИЧЕСКИЕ КОНТАКТЫ	80
Основные типы межклеточных соединений.....	82
Электрические синапсы.....	90
Химические синапсы	99
Классификация химических синапсов.....	108
Смешанные синапсы.....	113
Контрольные вопросы.....	121
Тестовые задания	121
Определения, препараты и ситуационные задачи	124
Ответы на вопросы раздела	129
ПОСЛЕСЛОВИЕ	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134
Основной	134
Дополнительный	134
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	136

Учебное издание

Сидоров Александр Викторович

**ОСНОВЫ НЕЙРОБИОЛОГИИ.
КЛЕТКИ И КОНТАКТЫ НЕРВНОЙ ТКАНИ**

Учебное пособие

Ответственный за выпуск *Е. А. Логвинович*

Художник обложки *Т. Ю. Таран*

Технический редактор *Л. В. Жаборовская*

Компьютерная вёрстка *С. Н. Егоровой*

Корректор *Е. И. Бондаренко*

Подписано в печать 30.08.2019. Формат 60×84/16. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 8,14. Уч.-изд. л. 9,3. Тираж 200 экз. Заказ 561.

Белорусский государственный университет.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/270 от 03.04.2014.

Пр. Независимости, 4, 220030, Минск.

Республиканское унитарное предприятие

«Издательский центр Белорусского государственного университета».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/63 от 19.03.2014.

Ул. Красноармейская, 6, 220030, Минск.